

11237
7
207



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital Regional 20 de Noviembre
I. S. S. S. T. E.

**RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE
PEDIATRICO DESNUTRIDO**

T E S I S
Que para Obtener el Título en la
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
P r e s e n t a
Dr. Luis Amaro Hernández

Asesor: Dr. Luis Xochihua Díaz



MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
DESNUTRICION PROTEICO-ENERGETICA.....	4
Inmunidad mediada por celulas.....	9
Hipersensibilidad inmediata.....	29
Anticuerpos.....	30
Fagocitosis.....	34
Complemento.....	35
Otros factores no especificos.....	36
DEFICIENCIAS VITAMINICAS.....	37
Vitamina A.....	37
Vitamina B1.....	39
Vitamina B2;B12; acido pantotenico.....	39
Acido folico.....	40
Vitamina B6.....	40
Vitaminas C,D y E.....	42
DEFICIENCIAS DE MINERALES Y OLIGOELEMENTOS.....	42
Hierro.....	42
Zinc.....	44
Cobre.....	47
Selenio.....	47
Magnesio.....	48
DEFICIENCIAS DE AMINOACIDOS.....	48
DEFICIENCIAS DE ACIDOS GRASOS.....	50
DESNUTRICION FETAL.....	51
SOBREALIMENTACION.....	55

IMPORTANCIA CLINICA.....	58
Desnutricion e infeccion	58
Inmunizacion de individuos con nutricion deficiente	61
Desnutricion fetal	62
Alimentacion parenteral total	62
Nutricion e inmunidad en el cancer	63
Autoinmunidad	64
IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA	65
CONCLUSIONES	67
BIBLIOGRAFIA	70

RESUMEN

Dada la importancia clínica y epidemiológica que representa la desnutrición no solo en México y países en vías de desarrollo, sino a nivel mundial como problema de salud pública; se hace una exhaustiva revisión bibliográfica de los efectos que esta causa sobre la respuesta inmune.

Con especial atención se analizan las alteraciones que ocasiona la desnutrición proteico-energética sobre los tejidos linfoides, los cambios histomorfológicos que ocasiona en estos y las repercusiones que se observan en la inmunidad mediada por células, bien sea que hablemos de hipersensibilidad retardada, factor inhibidor de la migración de los macrófagos, transformación linfocítica, subpoblaciones de células T, reacción injerto contra huésped, actividad hormonal tímica, respuesta humoral a los antígenos T dependientes, etc.; o bien, que hablemos de igual forma de la hipersensibilidad inmediata; así como también tratamos de profundizar acerca de los cambios que pudieran existir en los linfocitos B, en la producción y afinidad de los anticuerpos en esta patología. Por otra parte se analiza la quimiotaxis, la opsonización e ingestión de antígenos, la actividad metabólica y microbicida, del complejo celular que participa en la fagocitosis y los cambios que sufren ante la deficiencia proteicoenergética y aún ante deficiencias específicas de oligoelementos minerales, aminoácidos y ácidos grasos en particular.

Se realiza una semblanza sobre los cambios reales que ocasionan tanto el déficit o el exceso de diversas vitaminas, así como también intentamos llamar la atención sobre los cambios de la respuesta inmune en el feto de bajo peso para su edad gestacional, en el obeso, en el paciente infectado y desnutrido, así como el canceroso.

Al término de esta revisión, observamos que los efectos principales de la desnutrición proteico-energética se manifiestan sobre la inmunidad mediada por células, el sistema de complemento, la actividad microbicida Ig a secretores.

Estas deficiencias son susceptibles de ser corregidas en forma rápida y adecuada con terapéutica nutricional, lo que trae como consecuencia mejoría en la inmunocompetencia, resistencia a las infecciones y por ende mejor capacidad de adaptación al medio.

INTRODUCCION.

La sucesión de las etapas vitales que van desde la concepción hasta la edad adulta, es asiento objetivo de crecimiento y desarrollo. Durante ese lapso ocurre la prehistoria de un ser humano, se adquieren gradualmente las competencias asequibles a la especie y se determina su futuro como adulto.

Es así que a medida que avanza el desarrollo y maduración de órganos y sistemas se adquieren con mayor finura capacidades, tales como: bioquímico enzimáticas, psicomotriz, de adaptación y de defensa; representadas estas últimas por lo que conocemos como Sistema Inmune.

El Sistema Inmune resulta de todo un proceso de evolución; ante la urgencia de sobrevivir a un medio hostil y nocivo. Este sistema contribuye al mantenimiento de la integridad del individuo por la eliminación de sustancias extrañas o de agentes infecciosos a los que está expuesto el organismo (1).

Esta función pone en marcha dos categorías de procesos aparecidos sucesivamente en el curso de la evolución de las especies, y estrechamente intrincados entre sí en los organismos superiores: la inmunidad no específica y la inmunidad específica. Uno y otro implican a nivel molecular: una capacidad de distinción o "reconocimiento" entre los constituyentes del organismo, o lo "propio", y las otras moléculas, o lo "no propio" (2-4).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Ambos tipos de inmunidad ponen en marcha las células (inmunidad por mediación celular) y las moléculas en solución en los líquidos biológicos (inmunidad humoral). La inmunidad no es específica se define por su carácter espontáneo (no inducido por agentes infecciosos), por la ausencia de memoria, de plasticidad y de adaptación a los nuevos agentes patógenos (1,2,5).

Por el contrario, la inmunidad específica o adquirida es inducida por el primer contacto de un individuo con el antígeno y es objeto de una memoria. El reconocimiento específico del antígeno es una interacción molecular entre dos partes del antígeno o epitopos (equivalentes a péptidos con 6 a 10 aminoácidos o a oligosacáridos con 5 a 6 osas) y los paratopos de dos familias de moléculas del sistema inmunitario: los receptores de linfocitos B o anticuerpos y los receptores de linfocitos T. Los primeros reconocen los epitopos superficiales de las moléculas antigénicas nativas en solución, proteínas o polisacáridos, mientras que los segundos ligan a péptidos producidos por degradación proteolítica del antígeno, y se presentan en asociación con los antígenos de clase I o II del complejo mayor de histocompatibilidad (antígenos HLA en el hombre) sobre las membranas celulares (1-3).

Entre las moléculas que participan en la inmunidad humoral inespecífica, se pueden citar la lisozima que hidroliza las moléculas de proteoglicano de las paredes bacterianas, los oligosacáridos o ceter

minadas glucoproteínas que impiden, por competencia, la adhesión de ciertas bacterias a la membranas de las células epiteliales de los revestimientos mucosos. El sistema más importante en la inmunidad humoral inespecífica es el del complemento, formado por una veintena de proteínas plasmáticas susceptibles de ser "activadas" por proteólisis en cascada; produciéndose así un sistema de ampliación que aumenta la potencia de la extremidad efectora de la respuesta inmunitaria. La activación biológica producida por la activación del sistema de complemento puede mediar la quimiotaxis, la adherencia inmunitaria, la opsonización, la liberación de los constituyentes lisosómicos y la anafilaxis, y pueden ocasionar la lisis de las bacterias, los virus y las células (1,2,6,7,8).

La activación del complemento se efectúa según la vía llamada "alterna" por los polisacáridos (paredes bacterianas, membranas artificiales bio-incompatibles). Conduce a la formación de un complejo lítico (C6789) que perfora las membranas celulares (citólisis) y a la liberación de fragmentos activos que potencian la inmunidad celular (C3bi; C5d, g) o que inducen una reacción inflamatoria (anafilatoxinas C3a y C5a) al aumentar la permeabilidad capilar, así como el ligarse a los receptores de ciertas células (p.ej., mastocitos) para provocar la liberación de mediadores quimiotácticos o inflamatorios (1,9).

No hay que olvidar que algunas de estas proteínas son polimórficas, y existen fenotipos deficitarios con ausencia de síntesis de la molécula o producción de una molécula anormal no funcional, como ocurre en ciertos procesos patológicos; asimismo cabe señalar que estas proteínas son esencialmente sintetizadas en el hígado y de modo accesorio por los monocitos y macrófagos.

Otro mecanismo esencial de la inmunidad humoral inespecífica es la producción de interferones alfa o beta. Está inducida por la infección vírica o por diferentes sustancias; habiéndose descrito diferentes efectos biológicos de estos, dentro de los mas conocidos está la inhibición de la proliferación celular o de la replicación viral (10).

Las proteínas de fase aguda, producidas bajo la influencia de señales químicas (p.ej., interleuquinas); tales como la PCR (proteína C reactiva) que se fija sobre los agrupamientos fosforilcolina de numerosas bacterias y levaduras, activando el complemento (11).

La inmunidad celular inespecífica, pone en juego a las células fagocitarias y a las células citotóxicas. Los fagocitos están representados por los polimorfonucleares (neutrófilos) y por las células del sistema retículo-histiocitario (macrófagos pulmonares, esplénicos, hepáticos (células de Kuffer), monocitos sanguíneos, células mesangiales del riñón, células microgliales del cerebro y

macrófagos residentes de los ganglios linfáticos (1,2).

El segundo mecanismo de inmunidad celular no específica reposa en las reacciones de citotoxicidad por los macrófagos, por los polinucleares eosinófilos y por las células citotóxicas naturales NK (Natural Killers). Esta citotoxicidad se dirige a las células tumorales, a las células muy inmaduras o a las células transformadas por la infección vírica. La activación de estas células citotóxicas está bajo la dependencia de señales extracelulares (P.ej., lipopolisacáridos para los macrófagos, interferones alfa y beta para las células NK, linfoquinas producidas por las células T para las células asesinas activadas por las linfoquinas o LAK). Las células asesinas se ligan a su diana por moléculas de adhesión, tales como LFA-1 (lymphocyte function antigen). Las anomalías de estas moléculas condicionan déficits inmunitarios severos (12,13).

Los mecanismos efectores de la inmunidad específica puestos en marcha por los anticuerpos o los linfocitos T utilizan ampliamente los procesos de inmunidad no específica. Siendo de este modo, que, los anticuerpos ejercen sus efectos activando el sistema de complemento por medio de una nueva vía denominada "clásica" o vía de Clq y ligándose a diferentes receptores Fc de la membrana de numerosas células; facilitando así la fagocitosis, propiciando la pro

ducción de radicales libres por los fagócitos, y desencadenando la citotoxicidad de los macrófagos y los polinucleares eosinófilos (IgE) en los mecanismos de defensa antiparasitaria o la de los linfocitos K (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) en la destrucción de células infectadas. De ésta manera, al ser el anticuerpo una molécula bifuncional asegura a la vez el desencadenamiento de estas reacciones "efectoras" por su parte Fc y su orientación por su propiedad de ligarse al antígeno por su lado de anticuerpo.

Por otra parte los linfocitos T, activados por interacción con el antígeno sobre una membrana celular, liberan un conjunto de mediadores o linfoquinas que actuarán sobre distintas células que participan en la defensa celular no específica. Estas linfoquinas tienen propiedades quimiotácticas para diversas células y, sobre todo, pueden activar los macrófagos (interferon gama) al inducir la citotoxicidad frente a las células tumorales y a la lisis de los parásitos intracelulares, otras regulan la Hematopoyesis y algunas más en diversos eslabones de la respuesta inmune. No olvidar que el linfocito T, llamado también citotóxico, guarda la capacidad de lisar por contacto directo las células diana infectadas por algún virus, tras interacción específica de su receptor con los antígenos del virus en la superficie de la diana (14,15).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Toda ésta serie de inter relaciones humorales y celulares que nos lleva como consecuencia al montaje de una respueste inmune ante la evidencia de un agente agresor, que amenaza la integridad del organismo. Tienen que llevarse a efecto dentro de un universo equilibrado y sobre todo; que proporcione toda la materia prima necesaria para el montaje eficaz del sistema de defensa.

Tal equilibrio y materia prima la proporcionan la ingesta armoniosa y adecuada de los 6 nutrimentos (proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales y agua), aunque es sobre todo los tres primeros en quienes descansa el aporte o suministro de energía para el crecimiento y metabolismo. Es indispensable una combinación adecuada de los seis elementos nutricios para llevar acabo cualquier función del organismo (5).

OBSERVACIONES INICIALES SOBRE DESNUTRICION E INMUNIDAD:

Aunque la relación entre inanición y disminución de las resistencias a la infección, fueron sugeridas desde hace muchos siglos por múltiples acontecimientos históricos, tales como: la relación hambruna y peste. El concepto de desnutrición como causa de deterioro de la respuesta inmune es reciente (16).

Observaciones epidemiológicas, clínicas y autópsicas recientes, sugieren que las deficiencias nutricionales aumentan no solo el riesgo de infección, sino también la duración, severidad e incidencia de las enfermedades infecciosas corrientes y de la diarrea. Entre los factores causantes corrientes se incluyen la pobreza, las medidas sanitarias e higiene personal deficientes, el agua y comidas contaminadas, así como una educación en salud pública inapropiada, aunada a costumbres alimentarias caprichosas (6,17).

La frecuencia de desnutrición e infección simultáneas, ha originado la hipótesis de que la desnutrición despoja al huésped de alguno de sus mecanismos de defensa contra la infección, ocasionando elevada morbilidad y mortalidad.

La infección por sí misma influye desfavorablemente en las respuestas inmunitarias normales. y agota al organismo de su energía metabólica. Por lo que es esencial conocer estas interacciones complejas entre nutrición, inmunidad e infección; basados en la disponibilidad actual de técnicas refinadas en inmunología, microbiología y bioquímica de las sustancias nutritivas. Actualmente se ha documentado el deterioro de la respuesta inmunológica, no solo en casos de desnutrición proteico energética (PEM), sino que también se ha observado la existencia de defectos sutiles en la habilidad del huésped para montar una respuesta inmunológica óptima cuando se dan deficiencias subclínicas de nutrientes individuales (6,18).

DESNUTRICION PROTEICOENERGETICA O PROTEICOCALORICA:

El modelo de infecciones en la desnutrición proteicoenergética (DFE) tienen gran semejanza con los trastornos por inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, no es un fenómeno de todo o nada, ni hay uniformidad en la forma en que se afectan varios aspectos de la inmunidad. Además, la edad y la etapa de desarrollo inmunológico al inicio de la desnutrición proteicoenergética determinan de manera significativa los resultados.

INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS:

Histomorfología. Los órganos primarios del sistema inmunitario son el timo y la médula ósea. En estos órganos, los linfocitos se transforman de células primitivas o estaminales a células con capacidad para llevar a cabo funciones inmunológicas. Mediante este proceso de maduración, se adquiere un repertorio de receptores para antígeno y de otros marcadores de superficie no presentes en las células primitivas. Este proceso de maduración y diferenciación que se lleva a cabo en el timo; progresa de la corteza subcapsular, donde se encuentran las células más inmaduras, hacia la médula, donde se encuentran los linfocitos maduros que emigran para poblar los órganos linfoides secundarios, como sería: el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide de las mucosas. Además, en el timo se lleva a cabo un proceso de selección que redundaría en la eliminación de clones que podrían reaccionar en contra de autoantígenos (1).

Los tejidos linfoides actúan como un barómetro del estado nutricional. Este hecho fue reconocido ya hace más de un siglo. En la actualidad se sabe que todos los órganos linfoides disminuyen de tamaño durante la desnutrición proteico-calórica; pero el timo, el cual es reemplazado por tejido fibrograso, es el órgano más gravemente afectado. Ello ha conducido al término "Timectomia Nutricional", hecho que se corrobora al estudiar a los pacientes muertos por inanición, en quienes se comprueba una atrofia tímica profunda, hasta el punto de que puede ser difícil la localización de este órgano. El timo de los niños mal nutridos aparece corrientemente pequeño en el examen radiológico. En aquellos pacientes que mueren de Kwashiorkor o marasmo, el peso del timo es inferior a un tercio del normal. En los ganglios linfáticos se observan unos cambios similares (6,16,19).

En el timo, esta mal definida una clara distinción entre la corteza densamente compacta y la escasa médula, y los corpúsculos de Hassall aparecen degenerados, engrosados y apelotonados; pudiendo ocurrir calcificación en algunos corpúsculos. Esta apariencia es diferente de la del timo afecto de defectos primarios del sistema inmunológico; por ejemplo, el síndrome de Di George, en el cual los componentes epiteliales también pueden estar ausentes o ser menos prominentes. Los cambios histomorfológicos en el timo son más marcados en aquellos pacientes que presentan linfopenia antes de la muerte (18).

Con todos estos cambios que sufre el timo, hay una marcada depleción con los linfocitos, en particular en las zonas corticales, no solo en número, sino también en su capacidad de diferenciación y especificidad, al reducirse el espacio y tiempo que tienen los linfocitos para su maduración; alternando de ésta forma la inmunidad celular principalmente (4).

El ganglio linfático muestra pérdida selectiva de células en las zonas paracorticales. Los centros germinales son escasos y pequeños, y pueden ser menos activos que en los ganglios sanos. En el bazo, la depleción celular es más notable en las regiones periarteriolas. Los agregados linfoides en las localizaciones del intestino delgado son mas pequeños. La vulnerabilidad de los tejidos linfoides a los efectos adversos de la desnutricion se debe, en alguna medida, a la gran velocidad de crecimiento y proliferación celular en estos órganos. La linfopoyesis y la síntesis de DNA están alteradas (6,16).

La patogenia de los defectos histomorfológicos en la desnutrición proteico-energética es compleja.

Se involucran múltiples factores, incluyendo una reducción en la proliferación celular, la disminución de la síntesis protéica, la citólisis debida al aumento de niveles de los glucocorticoides y los efectos de la infección y de los productos microbianos.

Las concentraciones de ciertas hormonas como adrenalina, corticosteroides, insulina y tiroxina están alteradas durante dicha deficiencia nutricional y la tensión que la acompaña, y podría ir en detrimento de las células linfoides, en particular del timocito. Las concentraciones de cortisol plasmático, por ejemplo, están a menudo elevadas y se ha encontrado que los animales suprarrenalectomizados sobreviven a una deficiencia protéica prolongada sin una involución profunda de los tejidos linfoides. Parte del efecto del cortisol, podría derivarse de la presencia de valores bajos de albúmina sérica característica de este padecimiento, ya que una gran proporción de la hormona está sin unir a proteína, y por tanto es fisiológicamente activa. Además hay una disminución de la producción de hormonas del timo y explicaría el gran número de células nulas en la sangre (6,20).

Las muestras de suero de individuos con desnutrición proteico calórica también contienen cantidades crecientes de otros constituyentes que inhiben las respuestas inmunológicas como endotoxinas, complejos antígeno-anticuerpo y proteína C reactiva.

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA: Los individuos con desnutrición proteico calórica tienen una elevada tendencia a la infección, en particular con micobacterias, virus y hongos; muestran linfopenia y una reacción disminuida de hipersensibilidad cutánea retardada a diversos antígenos. Tales observaciones ya se habían manifestado por Harland en 1965, corroboradas mas tarde por Brown y Katz en 1967, Chandra en 1972 y Khadraoui en 1977. Esta capacidad disminuida se observó tanto en el número de respuestas positivas como en el diámetro de la induración (6,21).

Para la evaluación de la hipersensibilidad cutánea se han empleado agentes químicos sensibilizantes, como el dinitroclorobenceno; antígenos de retornos ubicuos, como estreptocinasa-estreptodornasa, tricofitón y cándida; y otras sustancias a las que se indujo sensibilización deliberadamente, por ejemplo: el derivado protéico purificado de la tuberculina y la hemocianina del molusco. Fuestos que estas reacciones son un compues

to de diversos pasos secuenciales (como sensibilización, reconcimimiento del antígeno, proliferación y elaboración de linfocinas por las células T, cambios vasculares y migración de células inflamatorias al sitio local) la reducción de reactividad cutánea en la desnutrición proteico energética puede resultar de anomalías de uno o más procesos (6, 17, 22).

Hay que recordar que esta prueba evalúa la memoria de respuesta dependiente de los linfocitos T y la células inflamatorias y que están generalmente deprimidas en pacientes con este problema, no solo observados en los portadores de Marasmo y Kwashiorkor sino incluso en aquellos con formas moderadas de desnutrición (23).

Uno de los métodos más comunes para evaluar la inmunidad mediada por células en vivo es la reacción al derivado proteico purificado (PPD) en los sujetos vacunados con BCG. En la desnutrición se reduce el número de respuestas positivas y el uso de una dosis más alta de PPD solo mejora ligeramente los resultados.

Se han hecho observaciones similares en pacientes desnutridos con tuberculosis activa; son comunes las reacciones negativas falsas a la tuberculina y están correlacionadas con la gravedad de desnutrición; hecho mostrado por los estudios de Abbassy 1974 y Chandra y Newberne 1977 quienes correlacionaron estos hallazgos en el bajo peso ponderal y concentraciones séricas de transferrina bajas.

En 1979 Prabha, describe retraso y reducción en la magnitud de la respuesta inflamatoria en el sitio de sensibilización así como en el ganglio linfático que drena. Para esto, 3 años antes Bhuyan y Ramalingaswami habían referido que la migración de macrófagos y la acumulación de linfocitos son lentas y están reducidas y la formación de granuloma esta inhibida (6).

FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION DE LOS MACROFAGOS (FIM) :

Unos de los mecanismos efectores de la inmunidad celular es el FIM producido por los linfocitos sensibilizados estimulados con antígeno.

Mencionaremos: el primer factor descrito, secretado por células linfoideas, diferentes de las inmunoglobulinas; fue el factor inhibidor de la migración (FIM) denominada así por sus efectos invitro. Para su estudio se utilizaban cámaras en las que se colocaban tubos capilares con macrófagos peritoneales de cobayo; las cámaras eran entonces llenadas con medio que contenía sobrenadantes de cultivos de linfocitos estimulados por un antígeno o mitógeno, o sin estimular (ausencia de FIM, los macrófagos salen de los capilares). cuando el sobrenadante provenía de linfocitos no estimulados (es decir, no FIM), los macrófagos migraban normalmente.

Sin embargo, el sobrenadante obtenido de linfocitos estimulados, inhibida su migración fuera del capilar: de ahí su nombre. Por 20 años el FIM constituyó un enigma; su naturaleza molecular y sus funciones en vivo fueron motivo de controversia, recientemente resulta, ya que se ha demostrado que el interferón gama (IFN- γ), secretado por linfocitos T, actúa como FIM (14).

El FIM (IFN- γ) es secretado por los linfocitos T inductores (T4-1), aunque no exclusivamente, ya que los linfocitos CD8 y las células NK también pueden secretarlo bajo ciertas condiciones.

El FIM tiene efectos específicos como son: la activación del macrófago y la inhibición de su migración, así como la inducción en la expresión de genes clases I y II del sistema principal de histocompatibilidad (HLA) en la mayoría de las células en que se ha estudiado, excepto linfocitos B (14,15).

Se sabe que la expresión del gen de IFN- γ depende del influjo de iones Ca^{+} y activación: de proteína cinasa C, y es amplificada por la IL-2.

Cabe señalar que la mayor parte de las pruebas muestran al FIM como no específico del antígeno.

La IL-1 (Interleucina 1), tiene efectos catabólicos que incluyen proteólisis en el músculo y resorción ósea secundaria a activación de osteoclastos. La IL-1 es la citocina más potente para inducir resorción ósea y sinergiza con el FNT (Factor de Necrosis Tumoral); y es precisamente el FIM o Interferón gama quien antagoniza dicho efecto catabólico. El IFN- γ induce diferenciación terminal de algunas células, tanto normales como neoplásticas; el IFN- γ disminuye (suprime) la mielopoiesis; este efecto es amplificado por el FNT; por otra parte inhibe la activación de osteoclastos, en contraposición con el con el FNT y la IL-1. El IFN- γ sensibiliza a las células tumorales a los efectos del FNT, al inducir la expresión de receptores para éste, de ésta manera, ambas citocinas son sinérgicas en la defensa contra neoplasias (14,15).

Las prostaglandinas, en especial, prostaglandina E2 (PGE2), antagonizan los efectos del FNT- γ . En la desnutrición ésta se encuentra elevada. En la desnutrición proteico-energética, se ha demostrado reducción variable del FIM o IFN- γ en comparación con los sanos. Ocasionando con esto: la disminución en la sensibilidad al FNT (factor de necrosis tumoral), y en la expresión de antígenos de superficie, así como también falla la activación de macrófagos y todo esto nos lleva a una disminución en la actividad tumoricida así como disminución en la respuesta específica contra gérmenes infectantes (15).

Un uso potencial del IFN- γ se sugiere en la desnutrición, tal y como se realiza en la lepra lepromatosa con la finalidad de mejorar la activación de macrófagos.

FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACION DE LOS LEUCOCITOS (FIL):

Immunoregulador descrito en 1967, atribuyéndole la acción de inhibir la migración de leucocitos polimorfonucleares. Es producido por los linfocitos T estimulados y por las células "nulas".

Estudios realizados en 1976, por Lomnitzer y Cols. Donde valoraron la producción de FIL por los linfocitos estimulados con fitohemaglutinina en niños con Kwashiorkor y encontraron una actividad de FIL adecuada, comparable con la de los controles bien nutridos. No hubo correlación entre la producción de FIL y la gravedad de la deficiencia nutricional, la anemia o la ocurrencia de infección. Heresi en 1978 repitió el estudio con niños marasmáticos exactamente con los mismos resultados (6, 24).

TRANSFORMACION LINFOCITICA: Las células linfoides provienen de la diferenciación de las células estirpe hematopoyéticas procedentes de precursores del saco vitelino y localizadas principalmente en el hígado a partir de la 6ta. semana de desarrollo y luego, en parte, ,

en la médula ósea a partir de la 20a semana y finalmente de manera exclusiva en este tejido a partir del nacimiento. A partir de la célula estirpe linfoide, se efectúa una bifurcación hacia dos familias distintas T y B (2).

Estas dos familias sufren una primera etapa de maduración llamada central, independiente de las estimulaciones antigénicas del organismo. Esta primera etapa comporta una proliferación celular, nuevos arreglos genómicos a nivel de los genes que se codifican para las cadenas polipeptídicas de los receptores y conducen a la síntesis y luego a la expresión en la membrana citoplásmica de un solo tipo de receptor por célula madura. Paralelamente, estas pierden algunos caracteres de las células embrionarias y adquieren ciertos "marcadores" de diferenciación de las células T o B maduras, en especial moléculas de receptores de membrana o moléculas de adhesión, que desempeñarán un papel esencial en las funciones biológicas de los linfocitos (25, 26).

La segunda etapa de maduración de los linfocitos T y B se efectúa en el seno de los órganos linfoides periféricos (pulpa blanca del bazo, ganglios linfáticos, anillo de Waldeyer y tejido linfoide asociado a las mucosas). Depende de una activación mitogénica que hace intervenir con frecuencia a los receptores específicos de la membrana del linfocito (estimulación antigénica o

anti-idiopática) y que, por la expansión de los clones estimulados, permite la adaptación de la respuesta inmunitaria a los estímulos del ambiente. Esta diferenciación periférica implica interacciones entre linfocitos T y B y células "accesorias" que presentan el antígeno (células de Langerhans, células indeterminadas de la epidermis, células interdigitantes del cortex profundo de los ganglios o de las placas de Feyer, células endoteliales). La diferenciación de las células B maduras conduce al plasmocito, célula productora de anticuerpos de maduración limitada de vida o al linfocito B memoria. La diferenciación de células T maduras conduce a los T efectores (productores de linfoquinas o citotóxicos) y/o a los linfocitos T reguladores (auxiliares, supresores y contrasupresores) (2, 27, 28).

La respuesta proliferativa de los timocitos a los mitógenos de las células T (fitohemaglutinina-D, N - acetilgalactosamina, concanavalina A-D manosa/D glucosa, Helix pomata-N acetilgalactosamina, Aglutinina de germen de trigo-ácido siálico) parece hacia la 13a. semana, alcanza rápidamente valores elevados hacia la 14a. o 15a. semanas y luego disminuye considerablemente a partir de la 18a. semana. Esta misma respuesta pero ahora con mitógenos para linfocitos B (fitolaca-No carbohidrato, endotoxina de Escherichia Coli-D manosa, lipopolisacaridos-no carbohidrato), aparece entre la 12a y 16a semana, pero permanecen a un nivel bajo que el de los timocitos del niño (29, 30, 31).

Una vez comprendido el proceso y consecuencias de la transformación linfocítica comentaremos que ya desde los años 70, Geefhuysen 1971, Chandra 1974 y Neumann 1975 a través múltiples ensayos y estudios sistematizados observaron que los niños afectados por la desnutrición proteico-energética mostraban preparaciones de linfocitos con respuestas bajas (reacción reducida) in vitro a los mitógenos y a los antígenos. Estas observaciones se manifestaron en niños con deficiencia nutricional de moderada a grave; sin embargo una proporción no despreciable de niños con alteraciones leves también presentaron esta respuesta. Este mismo ensayo fue realizado por el Dr. Revillard JP y el Dr. Cozon G en 1990, habiendo reportado una reacción reducida específicamente de las células T a los mitógenos; aparentemente no encontró alteración en las células B. En todos los estudios referidos revaloraron las respuestas al estímulo antigénico y mitogénico, posterior a una terapia nutricional encontrado en esta ocasión una muy buena respuesta, catalogada como una respuesta normal (32).

Es posible que efectivamente la razón principal para la disminución de la inmunidad mediada por células in vitro sea el reducido número de linfocitos T, tal como lo refiere el Dr. Revillard.

En estos momentos insistiremos que la nutrición apropiada es necesaria para el buen funcionamiento al sistema inmunológico; recordando tan solo que el linfocito es una unidad metabólica muy activa que cambia los componentes de su superficie (incluso inmunoglobulinas) cada 8 a 24 horas. Se necesitan nutrimentos específico para la resítesis de otros constituyentes celulares.

Hay que recordar también que las células y entre ellas los linfocitos están formadas por una doble capa lipídica, con la presencia de incrustaciones protéicas totales o parciales, y que en su parte terminal se encuentren azúcares; formando de esta manera prolongaciones externas que toman funciones de receptores y que dependerá de la estructura del azúcar en la mayoría de las veces, lo que de la especificidad del receptor, así como en otras ocasiones sera la secuencia esocífica de aminoácidos. Y que estas membrabas están en constante movimiento, realizando movimientos constantes de autofagocitosis por medio de formar un polo cefálico y un polo caudal, embuyendo todos los receptores de membrana, dirigiéndolos y según los estímulos y necesidades del organismo los resintetizará; en la desnutrición protéico calórica severa y crónica como el marasmo, una vez que se lleva acabo la autofagocitosis de los receptores ricos en azúcares y proteínas, estos se utilizan para el metabolismo intermedio y formar ATP o alguna otra molécula energética, dejando en un segundo término, la especificidad de los receptores, manifestándo

se clínicamente por alteración importante de la respuesta celular, siendo observado por el incremento de infecciones en estos pacientes (33).

Estudios autorradiográficos han mostrado que la restricción proteica reduce el número de mitosis y la captación de timidina marcada radiactiva en los tejidos linfoides estimulados con el antígeno. Esto mismo nos explica el por qué la proporción de linfocitos circulantes que forman rosetas con los eritrocitos de carnero está disminuida; interpretándose esto como resultado de la reducción en la división celular y la multiplicación, de maduración deteriorada, de alteraciones en la estructura y composición de la superficie celular, así como por cambios en el transporte celular que conduzca al atrapamiento de estos linfocitos en varios tejidos, con la reducción consecuente en la proporción de células circulantes. (5, 34).

SUBPOBLACIONES DE CELULAS T:

Trabajos recientes han demostrado la heterogeneidad de los linfocitos T humanos respecto a los receptores celulares de superficie, las características histi químicas, contenido de RNA, respuesta a los fitomito géneos, sensibilidad a los corticosteroides y a la radiación, distribución en los órganos, quimiotaxis, la producción de linfocinas y el papel inmunorregulador.

En los niños con desnutrición proteico-energética, los linfocitos con receptores para la FC-IgM (células T^M "auxiliares") están disminuidos y aquellos con receptores para el Fc-IgG (células T^Y "supresoras") están ligeramente incrementados. Las células T^M ejercen una función auxiliar en la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas. Se han demostrado que ambas actividades incrementadas en los niños desnutridos, observación compatible con un incremento de las poblaciones celulares T^Y y nulas (35,36).

El resultado de los estudios en animales sugieren que la deficiencia proteínica produce pérdida selectiva de células supresoras.

RECHAZO DE HOMODINJERTO :

Es una función de la inmunidad celular, que poco se ha estudiado en humanos y los resultados en estudios con animales son inconsistentes.

REACCION INJERTO CONTRA HUESPED:

Es una función biológica de los linfocitos T; de igual forma poco se ha investigado en humanos. Sin embargo, estudios en animales carentes de proteínas; mostraron linfocitos con aumentada capacidad para iniciar la respuesta. Puesto que el suero antilinfocito destruye la reactividad de las células de ambos grupos, normal y experimental.

El fenómeno fue atribuido a un incremento relativo en el número de células T (6).

DESOXINUCLEOTIDIL-TRANSFERASA TERMINAL (TdT):

Esta enzima se localiza en el timo, la médula ósea y las células de la sangre periférica, y se considera que interviene la diferenciación funcional de las células T, y en la generación de la diversidad, y la memoria inmunológica. La TdT actúa como mutágeno somático en los linfocitos. El incremento de la TdT leucocitaria de la desnutrición proteico-energética sugiere una diferenciación incompleta de las células prethimicas para madurar linfocitos postimicos, demostración indirecta de la alteración de la influencia de inducción del timo en la DFE (24).

La sugerencia de que la mayoría de células nulas, pueden ser linfocitos T indiferenciados, viene apoyada por la disminución en la desnutrición de la actividad hormonal tímica en el suero; por lo que se relaciona directamente con el número o proporción de células nulas (6,37).

Tal hecho se ve comprobado por la disminución en la proporción de linfocitos ayudadores reconocidos por la presencia de sus marcadores de superficie CD4 +, de igual forma se encuentran en forma

moderada una disminución de las poblaciones de linfocitos supresores o con antígeno de superficie CDB+. Estos datos fueron comparados con poblaciones linfocitarias de sujetos bien nutridos.

ACTIVIDAD HORMONAL TIMICA:

La maduración y diferenciación de los linfocitos T es estimulada por factores tímicos u "hormonas". Se ha comprobado la influencia de diversas sustancias en el desarrollo en las células T: Timopoyetina, ubiquitina, factor tímico humoral y otras. Es sabido que estas no son moléculas separadas.

La actividad sérica de hormonas tímicas está reducida en la mayoría de los niños con desnutrición proteico-energética. Esto sugiere que el déficit inmunológico celular en la deficiencia nutricia puede deberse a la actividad inductiva tímica reducida.

Es un estudio llevado a cabo sobre 33 niños guatemaltecos severamente malnutridos, han expuesto in vitro los linfocitos de la sangre periférica a un factor tímico bovino parcialmente purificado, la fracción 5 de la timosina. Los resultados muestran que el factor tímico aumenta la formación de rosetas durante la fase aguda de la desnutrición proteico-energética severa. In vitro, la respuesta a la timosina era inversamente proporcional a la reducción del porcentaje

de rosetas formadas en ausencia de adición de timocina y el efecto era directamente proporcional a la dosis de timocina. Estos resultados sugieren que algunas células inmaduras que responden a la timocina están todavía presentes en la circulación y que la administración in vivo de timosina podría ser beneficiosa en los niños malnutridos (38,39).

LINFOSITOS INTRAEPITELIALES :

Los linfocitos intraepiteliales (LIE) del intestino delgado son linfocitos T; sin embargo, su función exacta es bastante desconocida. La localización característica de los LIE sugieren que los microorganismos entéricos y los antígenos alimentarios están en íntimo contacto con estas células T. Experimentos recientes donde se han criado animales en ambientes libres de gérmenes, tienen cuentas de LIE bajas, en tanto que pacientes con enfermedad celiaca, esprue tropical y giardiasis tienen cuentas de LIE altas; esto último es una posible consecuencia de la estimulación excesiva por los microbios, por las proteínas alimentarias, o por ambos. Además, la proporción de linfocitos que cruzan la membrana basal del epitelio están aumentados, lo cual sugiere que la disminución en la cuenta de LIE fue resultado de que estas células dejen las vellosidades por vía de los linfáticos dilatados en la lámina propia. Recientes estudios en 1991, reportan por inmunoquímica que la superficie de la mucosa intes

tinal, se encontraba predominantemente invadida o infiltrada por linfocitos CD8+ o sea "supresores"; en pacientes con marasmo y Kwashiorkor (6,40).

FACTORES SERICOS :

Se han detallado en forma minuciosa todos aquellos factores que contenidos en el suero favorecan la blastogénesis óptima; sin embargo, cabe mencionar, que en las muestras de suero de niños desnutridos que concomitantemente cursan con cuadros infecciosos, contienen varios componentes bien conocidos que inhiben la respuesta inmunitaria in vitro. Estas incluyen endotoxina y otros productos bacterianos, complejos antígeno-anticuerpo, proteína C reactiva y cortisol plasmático elevado libre. Por ejemplo: tanto los complejos antígeno-anticuerpo como la proteína C reactiva humana purificada pueden unirse a los linfocitos T, inhibir su capacidad para formar rosetas espontáneas con los eritrocitos de carnero y menoscabar su respuesta a las células halógenas en la reacción con linfocitos mezclados (2,6,34).

RESPUESTA HUMORAL A LOS ANTIGENOS T-DEPENDIENTES :

Diversos antígenos requieren la participación y la ayuda activa de las células T para una respuesta de anticuerpos óptima. En la desnutrición proteico-energética, las respuestas de anticuerpos a estos antígenos, por ejemplo, eritrocitos heterólogos, generalmente están disminuidas.

Diversos factores regulan las respuesta de anticuerpo a los antígenos T-dependientes, incluyendo dosis del antígeno, coadyuvantes, edad del paciente y periodo de carencia. Numerosas investigaciones han empleado análisis en placas de Jerne para calcular el número de células formadoras de anticuerpo y han encontrado respuestas disminuidas. La respuesta de anticuerpo también está retrasada. Experimentos de transferencia adoptiva han demostrado que las células T de pacientes normales pueden restaurar las respuestas de anticuerpos deprimidas a los eritrocitos de carnero y pueden reducir la gravedad de la infección viral. La respuesta de anticuerpo a los aloantígenos también está alterada por la restricción proteica. En el caso de antígenos particulares, como *S. typhi*, la respuesta de anticuerpo reducida en la desnutrición proteico-energética pueden reflejar alteración de la función de los macrófagos más que capacidad disminuida para sintetizar inmunoglobulinas específicas (6,17).

HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA :

Poco se sabe a la fecha sobre estas respuestas de hipersensibilidad inmediata en la desnutrición proteico-energética. Se sabe que la IgE sérica se encuentra elevada en gran forma; esto puede reflejar la presencia frecuente de parasitosis intestinal en los pacientes con desnutrición proteico-calórica. También se ha observado que las reacciones cutáneas inmediatas de tipo I pueden ser deficientes.

ANTICUERPOS :

Inmunoglobulinas, linfocitos B y respuesta de anticuerpo:

En una desnutrición proteico-energético grave, hay una reducción en todas las células productoras de anticuerpos. Por ejemplo, los niños con Kwashiorkor, enfermedad que se caracteriza por hipoproteïnemia e hipoalbuminemia, por lo general tienen valores altos de inmunoglobulinas, mientras que los niños que padecen marasmo nutricional (una condición crónica con pérdida de masa muscular y reducción notable de peso) tienen valores bajos de inmunoglobulinas séricas.

Un análisis crítico de la literatura actualmente publicada, manifiesta que la respuesta de anticuerpos séricos está generalmente intacta en la desnutrición proteico-energética, particularmente cuando los antígenos son administrados en adyuvantes o materiales que no evocan la respuesta de linfocitos T (41,42).

La proporción de linfocitos B identificados por la presencia de inmunoglobulina en la superficie de la membrana, generalmente es normal en la desnutrición y en ocasiones incrementada la proporción de células B que tienen inmunoglobulinas con cadena pesada alfa (5,43).

La hipergammaglobulinemia es común en la desnutrición proteico-energética.

Esta hipergammaglobulinemia puede ser resultado de afecciones asociadas frecuentemente, además de la resolución de la actividad de células T supresoras (5,16,41).

La vida plasmática media de la IgG, está reducida en estos pacientes; por lo que se habla de catabolismo de la IgG, sobre todo en los pacientes infectados. En algunos, el aumento se produce predominantemente en la concentración de una sola clase de inmunoglobulina, frecuentemente la IgA. Esto refleja la frecuente presentación de infecciones gastrointestinales y respiratorias en tales individuos. En el caso del niño mal nutrido sin infección concomitante o reciente, caso que es poco frecuente, la IgG sérica y a veces la IgG junto a la IgA pueden estar bajas. En esta situación la IgG en su vida media está alta o prolongada. Los valores séricos de la IgE suelen estar elevados, probablemente como resultado de una infección parasitaria y una reducción en el número y función de las células T supresoras. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata y respuesta a la histamina, generalmente son normales (6,44).

La respuesta de los anticuerpos está regulada por múltiples factores. Los títulos de anticuerpos tras inmunización con toxoides tetánico y diftérico, virus de la poliomielitis, sarampión, polisacárido neumocócico y hemocianina (KLH) son normales en la desnutrición proteico-energética. Sin embargo, algunos antígenos independientes de las células T pueden no inducir una respuesta en los anticuerpos con la misma amplitud en pacientes con desnutrición proteico-energética con respecto al estado de salud (6,16,45).

Al contrario de las inmunoglobulinas séricas y de la respuesta de anticuerpos, la concentración de IgA secretora y la respuesta de anticuerpos de las mucosas están disminuidas en relación a las proteínas totales y a los valores de albúmina en la desnutrición proteico-energética moderadamente severa. La respuesta en anticuerpos IgA secretores a vacunas vivas atenuadas del sarampión y poliomielitis, está reducida en los niños malnutridos. Los anticuerpos se detectan con menor frecuencia, el tiempo de su primera aparición está retrasado, y el nivel máximo era significativamente más bajo. El deterioro del sistema inmunológico secretor puede acarrear varias posibles consecuencias (46).

Puede contribuir a una enfermedad más prolongada y más grave cuando la recuperación depende de una respuesta adecuada de los anticuerpos locales. La multiplicación y difusión del agente patógeno puede prolongarse, aumentando el periodo de infección.

La reducción de la inmunidad de las mucosas también puede permitir una diuisión sistemática, explicando en parte la frecuencia de presentación de septicemias por gran negativos en la desnutrición.

El deterioro en la formación de anticuerpos locales, con títulos altos de anticuerpos séricos, pueden conducir a las reacciones severas del tipo Arthus cuando estos pacientes se exponen repetidamente a los mismos patógenos, debido probablemente a la formación de inmunocomplejos.

AFINIDAD DEL ANTICUERPO : Es la respuesta a la administración del antígeno, no solo es importante la cantidad del anticuerpo, sino también la calidad y capacidad para fijarse a dicho antígeno. Estudios recientes señalan una disminución importante en la afinidad del anticuerpo en la desnutrición. Es posible que esta alteración en la afinidad del anticuerpo, contribuya a la frecuencia de complejos inmunitarios en el suero de niños desnutridos, y al desarrollo de inmunopatología en infecciones como el paludismo y la esquistosomiasis (4,16).

FAGOCITOSIS : La función del fagocito puede ser dividida en varios pasos bien definidos : quimiotaxis, ingestión, formación de vacuolas fagocíticas, incremento de la actividad metabólica, degranulación y liberación de enzimas, lo que da por resultado la muerte y la eliminación de microbios (1:16).

QUIMIO-TAXIS : Los fagocitos forman importantes barreras primarias frente a la difusión de la infección. Los niños afectados por la desnutrición proteico-energética muestran cierta lentitud y reducción de la movilización de los monocitos en la ventana traumática cutánea de Rebeck, en la respuesta al BCG y en la formación de granuloma, donde la mayoría son pequeños y abotivos.

En los polimorfonucleares, la quimiotaxis puede estar estancada in vitro, pero dando tiempo suficiente. La función es normal, a no ser que no haya infección (47).

OPSONIZACIÓN E INGESTIÓN : Grupos de niños con desnutrición proteico-energética demuestran la capacidad de opsonización e ingestión de partículas dentro de parámetros normales (6).

ACTIVIDAD METABÓLICA Y MICROBICIDA : Existen varios déficits en la interrupción metabólica postfagocitaria de la actividad oxidativa y glicolítica y la desnutrición intracelular de las bacterias ingeridas está reducida.

Pineda en 1971 describió actividades reducidas de las dehidrogenasas fumárica, isocítrica y málica y de las transaminasas, pero la fosfatasa alcalina estaba aumentada. Informó también que una coconcentración disminuida del ATP leucositario, una NADPH oxidasa más baja así como la hexosa monofosfato.

La capacidad de los polimorfonucleares bactericida está reducida en los niños con desnutrición proteico-energética, la gravedad de la anomalía puede ser de las dimensiones vistas en sujetos con granulopatías hereditarias, esta situación es anulada por una buena terapéutica nutricional (44,48,49).

COMPLEMENTO

La desnutrición proteico-energética produce disminución de la actividad hemolítica del complemento y niveles reducidos de muchos de sus componentes, particularmente C3. Hay una buena correlación entre la gravedad de la deficiencia nutricional valorada sobre la base de sus características clínicas y los valores séricos de albúmina, colinesterasa y transferrina por un lado, y la concentración de C3 y C9 por el otro. Los niveles de los inactivadores C4, C5 y C1 están usualmente dentro del límite normal. La carencia energética aguda también deprime los niveles de C3 (16,44,50).

Estudios recientes presentan una disminución en la actividad de la vía alterna de la activación del complemento y en la concentración del factor B. Estos cambios en el sistema del complemento de la desnutrición energético-proteica son más pronunciados cuando la infección complica de deficiencia nutricional (46,48).

Diversos mecanismos pueden ser la base de los cambios: ejemplo disminución en la síntesis proteica en el hígado como una catabolismo acelerado; la presencia de endotoxinas y complejos inmunitarios, así como productos parasitarios y virales (51,52).

OTROS FACTORES NO ESPECIFICOS:

La producción de interferón inducida por los virus de los linfocitos de los niños con desnutrición en especial marasmo está reducida.

La lisozima en plasma, neutrofilos, lágrimas están reducida. Los niveles de transferrina fijadora de hierro son bajos en la desnutrición en el Kwashiorkor, las concentraciones de transferrina sérica son inversamente proporcionales a la mortalidad. Finalmente estudios recientes en humanos y animales publicados en 1991 por Chandra, demostraron que la producción de citocinas incluyendo interleucinas 1 y 2 e interferón gama están francamente disminuidas en la desnutrición energético-proteica, alterando la habilidad del linfocito T (10,15,16).

DEFICIENCIAS VITAMINICAS:

En la práctica clínica es muy raro encontrar una deficiencia vitamínica aislada. Con más frecuencia, faltan varias vitaminas o hay deficiencias concomitantes de energía, proteína, minerales y oligoelementos.

VITAMINA A:

La deficiencia de la vitamina A está caracterizada por cambios en los tejidos epiteliales, en particular de los ojos y el sistema respiratorio, y por un aumento en la susceptibilidad a la infección. Esta misma deficiencia ocasiona moderada reducción de las respuestas de anticuerpos, en particular los eritrocitos heterólogos toxoide tetánico, un incremento en el complemento sérico. Hay involución parcial del timo y el bazo, con disminución en el número de leucocitos y linfocitos circulantes y disminución en la síntesis del DNA.

Los niños con deficiencia de vitamina A tienen baja actividad lisosómica en sus leucocitos y reacciones deprimidas de hipersensibilidad retardada, así como también se haya alterada la reproducción de IgA de secreción. Se ha reportado que la vitamina A tiene algún efecto en la protección contra tumores inducidos por compuestos químicos carcinógenos (E.16.53).

Un trabajo reciente indica que la deficiencia de vitamina A está asociada con cambios en las glucoproteínas de la superficie celular y con la reducción en la unión de los mitógenos y antígenos a la membrana linfocítica (6).

Estudios recientes reportan lo siguiente sobre esta deficiencia: Cerman JA en 1991, reporta la deficiencia de los linfocitos T en la habilidad para estimular a los linfocitos B tanto en vivo como in vitro ante la presencia de antígeno específico, encontrado como base molecular la sobre producción de interferón gama por las células CD4+ (células T), en los pacientes con deficiencia de vitamina A (54).

En mayo de 1991 Peen ND, publica que con un suplemento dietético con vitamina A, C, y E, en un mínimo de 28 días, se encontró una mejor respuesta inmune mediada por células, con incremento absoluto en el número de células T, así como también un aumento en la producción de linfocitos en la respuesta a fitohemaglutinina (PHA), estos datos fueron comparados con un grupo control el cual se le administro un placebo (55).

Por su parte Friedman en marzo del mismo año, reporta una mayor susceptibilidad a la E. coli, determinado por una mayor mortalidad y morbilidad, con deficiente respuesta inmune en pacientes severamente afectados por deficiencia de vitamina A (56).

Estos estudios, han mostrado que con un leve aumento de la ingestión dietética de vitamina A puede aumentar la inmunidad celular, incluyendo la actividad de las células asesinas naturales (NK), pero un exceso de vitamina A deprime estas respuestas inmunológicas (54-56).

VITAMINA B1:

En estados de hambre y guerra, es cuando con mayor frecuencia se haya deficiencia en Tiamina. Produce pérdida del apetito en forma marcada y disminución del peso corporal. La deficiencia de B1 reduce la respuesta de anticuerpos a los eritrocitos heterólogos, aunque el efecto es mucho menos marcada que en otras deficiencias.

Se han encontrado que la deficiencia de B1 acentúa inhibe la respuesta de hipersensibilidad retardada granulocitosa del huésped a los huevecillos de *Schistosoma mansoni*. (5,6,15,16).

VITAMINA B2, ACIDO PANTOTENICO: VITAMINA B12:

La deficiencia de estas vitaminas incrementan el número de placas basales en el análisis de Jerne de células formadoras de anticuerpos, pero la respuesta a la inmunización con eritrocitos de carnero está marcadamente reducida. las respuestas de anticuerpo a otros antígenos también están disminuidas, así como las respuestas a los mitógenos (6,18).

ACIDO FOLICO:

El ácido fólico es importante en la síntesis de DNA, en la división celular y en la reparación del daño sitular. La deficiencia de folatos en los niños con desnutrición energético-proteica y en las mujeres embarazadas está asociada con una disminución de la hipersensibilidad cutánea retardada y con una reducción de la estimulación linfocítica a los mitógenos in vitro. En los niños con Kwashiorkor, los cambios en la inmunidad mediada por células se correlacionan con los niveles reducidos de folato sanguíneo (5,6,17).

En 1991, Dhur A y Galan P: reportan una serie de estudios en los cuales encuentran: alteraciones en el peso e histología del timo, disminución en el contenido de timocitos, disminución de células CD4+ y CDB+ en comparación con los controles, así como también reportan una disminución en el número de células formadas de anticuerpos en el bazo. Estas alteraciones se corrigieron después de una rehabilitación de 10 días con portes adecuados de folatos (57).

DEFICIENCIA DE VITAMINAS B6 (PIRIDOXINA):

La función de la vitamina B6 en la inmunidad está ligada a su capacidad para catalizar biosíntesis de los ácidos nucleicos que se requieren para la proliferación celular, la reparación y la producción de proteínas inmunologicamente específicas.

A diferencia de las otras vitaminas del grupo B, que afectan sobre todo la inmunidad humoral, la deficiencia de vitamina B6 se acompaña de reducción en el número y la actividad o función de linfocitos T y B. Se encuentra con frecuencia disminución en el peso del timo, así como la actividad humoral del mismo, observándose deterioro a la inmunidad mediada por células, falla en la reacción de hipersensibilidad retardada, reducción en la citotoxicidad (linfocitos T), mostrando aceptación por el tiempo prolongado a los homoinjertos cutáneos. Se observa también decremento en la respuesta a mitógenos y antígenos, así como en la formación de anticuerpos después de la primera y segunda inmunización (5,15-19).

En un estudio reciente, en mayo de 1991 Ribaya mercado: reportan algunos defectos de la deficiencia de B6 en pacientes pediátrico (800), siendo estos notorios posterior de 21 días de déficit como mínimo 1. Disminución absoluta del porcentaje de linfocitos periféricos, disminución de la respuesta a mitógenos tanto los T como los B, así como decremento de la producción de interleucina 2: estos efectos se vieron francamente disminuidos cuando se dio un aporte de vitamina B6 de 1.90 ± 0.19 en la mujer y 2.8 ± 0.1 mg/día (58).

VITAMINAS C, D y E.

El rol de la vitamina C en la función del fagocito está bien reconocida, en una deficiencia moderadamente severa se ha asociado con retardo en la locomoción y disminución en la capacidad bactericida de los neutrófilos y macrófagos; la inmunidad mediada por células y la producción de anticuerpos relativamente se encuentran no afectadas (55).

La deficiencia severa de vitamina E, da como resultado un deterioro de la inmunidad mediada por células y un decremento en la producción de anticuerpos. Un incremento modesto en la ingestión de vitamina E mejora la hipersensibilidad retardada y la respuesta linfocítica a los mitógenos (59).

Los leucositos de los niños con raquitismo (deficiencia de vitamina D) han mostrado poseer una capacidad bactericida normal, pero la fagocitosis está alterada; esto se consideró a una opsonina termostable deficiente.

DEFICIENCIAS DE MINERALES Y OLIGOELEMENTOS.

HIERRO:

La deficiencia en hierro es el problema nutricional mundial más común, incluso en los países industrializados (50).

El hierro es un nutriente esencial para una amplia variedad de funciones celulares y moleculares. Las enzimas activadas por hierro incluyen el citocromo C, catalasa, citocromooxidasa, citocromo C reductasa, deshidrogenosa succinica, peroxidasa, aconitasa, formiminotransferasa, triptófano pirrolasa y xantina oxidasa. De tal manera que la deficiencia de hierro reduce la actividad de la ribonucleótido reductasa, mecanismo por el cual puede ser afectada todas las funciones celulares (5,6,16,17)

Por un lado, el hierro libre es necesario para el crecimiento bacteriano. La eliminación de hierro con ayuda de la lactoferrina o de otros agentes quelantes reduce la multiplicación bacteriana, especialmente en presencia del anticuerpo específico. Por otra parte, el hierro es necesario para una óptima función de los neutrófilos, linfocitos y células Natural Killer. La capacidad bactericida está reducida en la deficiencia de hierro. También deteriorada la respuesta de la proliferación linfocítica a los mitógenos, antígenos y concomitantemente a la producción de linfocinas. La respuesta a los antígenos del toxoide tetánico y del herpes simple fue baja en los pacientes con deficiencia en hierro, y la terapéutica con hierro condujo a una mejoría significativa en la respuesta (61,62).

Existen muchas explicaciones moleculares para el deterioro de la función de los linfocitos y neutrófilos en la deficiencia en hierro, incluyendo la deficiencia en mieloperoxidasa y ribonucleotidil reductasa, enzimas necesarias para la poliferación celular (51,53).

ZINC:

La deficiencia mineral que junto con la carencia de hierro se encuentra con mayor frecuencia en los seres humanos es la deficiencia de Zinc, presente generalmente en la desnutrición proteico energética (60).

Se reporta que; está asociada con aspectos clínicos característicos, como es el caso de la acrodermatitis enteropática, la enfermedad de Hodgkin, la ancianidad, en pacientes con debilitamiento crónico, el síndrome de células falciformes y en pacientes con alimentación parenteral total por periodos prolongados, encontrándose esta deficiencia de Zinc desde leve a moderada y con alteraciones variables de la inmunidad (6,18,54).

El zinc es necesario para varios procesos celulares, por ejemplo, las interacciones en la membrana, las etapas del ciclo celular, el metabolismo del RNA y la función de más de 70 enzimas, algunas de las cuales (timidina-cinasa DNA polimerasa) intervienen en

la síntesis del DNA. Así este metal tiene un efecto estimulante sobre todas las células en división activa, incluyendo las que intervienen en la respuesta inmunológica. También es esencial para la transformación linfocitaria. En general una restricción del zinc ingerido provoca una ruptura en la inmunidad mediada por células, en particular de las células T, cooperadoras y citotóxicas (5).

Las respuestas primaria y secundaria de anticuerpos, para antígenos timodependientes también están déprimidas. Se han observado un efecto mínimo sobre la función de la célula B y el macrófago. La citotoxicidad mediada por células que depende de anticuerpos permanece sin cambio o está ligeramente aumentada. El efecto de la falta de zinc es más marcado en células que forman IgG que en las que producen IgM, lo que sugiere una deficiencia de las células T auxiliares (5).

El zinc ejerce un efecto inhibitorio in vitro sobre el metabolismo de los Polimorfonucleares. Las concentraciones aumentadas de zinc están asociadas con una inhibición exponencial del consumo de oxígeno, comparando este efecto al que sucede con dosis máximas de ciertas vitaminas, el exceso de zinc inhibir la fagocitosis de polimorfonucleares y macrófagos.

La deficiencia en zinc causa una marcada reducción en la actividad hormonal tímica. Sugeríendose que más de un 20% de la actividad del factor tímico medida en esta prueba depende del zinc. La habilidad de generar células citotóxicas en el bazo también está alterada en esta deficiencia (5,6,16,18).

En un grupo de 8 pacientes con deficiencia heredada en zinc, observada en la acrodermatitis enteropática, debida a defecto parcial en la absorciónSe observó una respuesta linfocitaria a la fitohemaaglutinina reducida y solo tres de los ocho pacientes respondieron a una bacteria de pruebas cutáneas con antígenos. Tras 4 semanas de administración de sulfato de zinc a dosis de 150 mg/día había un aumento de los valores de zinc plasmático asociado con una mejoría en las respuestas cutáneas, así como un aumento de la estimulación linfocítica in vitro. La inmunofluorescencia, mediante la utilización de anticuerpos monoclonales, reveló una reducción en las células ayudantes T4+ (18).

Castillo-Duran en 1987 estudiaron el efecto de un suplemento de zinc sobre el crecimiento y las funciones inmunitarias en 32 niños marasmáticos, en contraste con un grupo testigo al cual se aplicó solo placebo; con las siguientes observaciones: Ganancia peso, talla

del 9%, disminución de la incidencia de infecciones en 45%, aumento de la IGA significativamente en comparación con el grupo placebo o testigo (65).

COBRE:

La deficiencia de cobre, probablemente a causa de ingestión dietética reducida, absorción intestinal alterada y síntesis reducida de ceruloplasmina, ocurre frecuentemente en asociación con el Kwashiorkor. La deficiencia de este metal impide la función normal del sistema reticuloendotelial. La infección es una causa frecuente de muerte en pacientes con el síndrome de cabello ensortijado de Menke, padecimiento hereditario que se caracteriza por un metabolismo defectuoso del cobre y concentraciones bajas de este elemento (5).

SELENIO:

Con la deficiencia de selenio, la inmunidad celular es la más afectada, especialmente cuando también la concentración de vitamina E es baja. La fagocitosis está disminuida y las células T parecen estar cubiertas que factores que suprimen su respuesta a mitógenos y antígenos. Aparentemente, estos inhibidores son consecuencia de la peroxidación lipídica, la cual es inhibida por la actividad antioxidante del selenio así como la vitamina E (59).

MAGNESIO:

El magnesio se requiere para la transfosforilación y para activar enzimas básicas para la producción de ATP. Se requiere para la producción y estabilización de DNA, RNA y el ribosoma. Junto con el calcio, participa en la activación del complemento.

Se ha observado en esta deficiencia una disminución importante en la respuesta de células formadoras de anticuerpos por el bazo y las células esplénicas, correlacionado por las concentraciones bajas de inmunoglobulinas y la respuesta humoral a antígenos particulares (5,6,16).

DEFICIENCIA DE AMINOACIDOS:

Los aminoácidos modulan la respuesta inmune por muchas y diferentes vías. Sin embargo, no se ha informado una relación de la deficiencia de un solo aminoácido con una disminución en la actividad inmunológica en los seres humanos; esto solo se ha observado en animales de experimentación.

Casi todas las deficiencias de aminoácidos se acompañan de una reducción en la inmunidad humoral, en especial la respuesta de anticuerpos a antígenos nuevos. Cuando las deficiencias son prolongadas, se afectó el sistema inmunológico. Por ejemplo, las dietas notablemente deficientes en fenilalanina y triptófano producen

una substancial reducción en la síntesis humoral de anticuerpos con poca influencia en la respuesta inmune celular. El efecto de la pérdida de triptófano al parecer se relaciona con su función con el mantenimiento de la agregación ribosómica. Otros aminoácidos cuyas deficiencias pueden disminuir la síntesis de anticuerpos son tirosina, valina, treonina, cisteína e isoleucina. La ingestión restringida de arginina, histidina y lisina ha inducido una ligera depresión en la respuesta inmunológica humoral.

Deficiencias de aminoácidos de cadena lateral, isoleucina y en particular valina, también han alterado algunas respuestas de las células T. De manera semejante, cantidades limitadas de los aminoácidos de la dieta que contienen azufre (metionina, cisteína y cistina), tienen efectos nocivos importantes sobre todos los tejidos linfoides.

Una ingestión reducida de leucina origina primordialmente la depresión de la inmunidad celular (5,6,16,17).

En una revisión sobre las alteraciones del metabolismo de la histidina en los niños con desnutrición, sugiere que la rareza de manifestaciones alérgicas en los niños afectados de desnutrición cró

nica es debido a que las células diana están constantemente expuestas a concentraciones elevadas de histidina (37).

DEFICIENCIA DE ACIDOS GRASOS:

Una deficiencia aislada en ácidos grasos es rara en lactantes y niños mayores (18). Sin embargo son esenciales dos ácidos poliinsaturados, el ácido linoléico y el ácido araquidónico para cualquier función celular.

Se ha postulado que los ácidos grasos modifican la distribución de los grupos de receptores de membrana en las superficies de los linfocitos por acciones que incluyen inducción enzimática o síntesis de prostaglandinas, o por su efecto detergente. Por ejemplo, durante la estimulación de los linfocitos, hay cambios marcados en el recambio de ácidos grasos de la membrana linfocítica, con creciente incorporación de ácidos grasos poliinsaturados. En consecuencia, la disminución de ácidos grasos poliinsaturados disponibles reduce la fluidez de la membrana (5,33).

Las respuestas primaria y secundaria de los anticuerpos contra ambos antígenos, la T dependiente y la T independiente también están disminuidas. En cambio, una deficiencia relativa de ácidos grasos poliinsaturados puede potenciar la inmunidad celular, que tal vez es secundaria a la poca producción de prostaglandinas.

Podemos concluir que el mecanismo patogénico está basado en los cambios sufridos en la membrana celular, con alteraciones en el número y densidad de los receptores, provocando cambios en los grupos celulares selectos; es decir, alteración en la especificidad funcional, así como también alteración en la producción de linfocinas, con algunas deficiencias en la respuesta inmune (5,16).

DESNUTRICION FETAL :

El peso bajo al nacer puede resultar de un nacimiento prematuro (apropiado para la edad gestacional FAEG), o de retraso en el crecimiento fetal (bajo para la edad de gestación FBEG). El último representa la desnutrición fetal. El crecimiento inadecuado in utero puede ser resultado de una variedad de factores natales, placentarios o fetales. La nutrición materna deficiente, la hipertensión, toxemia, insuficiencia placentaria y muchos otros factores pueden retrasar el crecimiento fetal. La proporción relativa de niños prematuros de peso adecuado para su edad gestacional y los de crecimiento retardado o de peso bajo para su edad gestacional, varía grandemente de un país a otro (6,16).

Estudios actuales reportan que en países industrializados el 8% del grupo de recién nacidos pesa menos de 2,500 grs. mientras que en países como los africanos en vías de desarrollo, se obtienen hasta un 41% de recién nacidos menores de 2,500 grs. de peso al nacimiento en niños aparentemente a término (16,17).

El bajo peso al nacimiento, está relacionado en forma importante con un alto grado de mortalidad neonatal, que la alta relación que existe con la morbilidad infecciosa, sobre todo del aparato respiratorio, evocando con mucha frecuencia agentes patógenos oportunistas, tales como el *Pneumocystis Carinii*, observado en pacientes desnutridos recién nacidos o lactantes menores (16).

NINOS DE BAJO PESO :

Se podría asumir que la carencia nutricional durante la vida fetal ocasiona un efecto más profundo y duradero sobre el sistema inmunológico que la desnutrición adquirida tras el nacimiento. Esto ha sido documentado tanto en el hombre como en los animales de experimentación (66).

El crecimiento fetal retardado va asociado con la involución del timo y la inmunidad mediada por células deterioradas (67-69). Ello puede ser demostrado al examinar el número de células T circulantes y la respuesta de la transformación de los linfocitos a los mitógenos. Existe una deducción en los valores séricos de IgG, especialmente de IgG1 y IgG3, como resultado de una disminución de transferencia placentaria de las inmunoglobulinas (16). La respuesta en anticuerpos a algunos antígenos está discretamente reducida y en otros está normal.

Las concentraciones séricas de C3 están disminuidas y la opsonización es subóptima, de igual forma el C4. Los valores del factor B están reducidos y se correlacionan con la actividad opsonica (70).

Se ha demostrado que la depresión de la inmunocompetencia celular mediada en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional, puede persistir durante varios meses o años. Por el contrario, los niños de peso apropiado para su edad gestacional, de pesos comparables, recuperan su función de inmunidad mediada por células sobre los 3 meses de edad (71). Estos efectos pueden ser significativos desde el punto de vista clínico y biológico.

El crecimiento fetal retardado, tiene un efecto depresor significativo sobre la actividad hormonal tímica (71). El microambiente tímico es crítico para el desarrollo y la maduración normal de los linfocitos T. Datos recientes muestran que los recién nacidos de bajo peso para su edad de gestación tienen una marcada disminución en su actividad hormonal tímica al cumplir un mes de edad, mientras que los recién nacidos de peso apropiado para su edad gestacional y de peso comparable al nacer tienen títulos próximos a los normales (66).

Finalmente, estas diferencias en la actividad hormonal tímica en los dos grupos de bajo peso, al nacer facilitan aparentemente un marcador pronóstico, puesto que los recién nacidos de bajo peso para su edad de gestación con una actividad hormonal tímica baja continúan mostrando una inmunidad mediada por células deprimida, mientras que los recién nacidos de peso adecuado para su edad gestacional, con una actividad hormonal tímica casi normal, se recuperan desde el punto de vista inmunológico antes de los tres meses de edad (71).

En el segundo año de vida, los niños con bajo peso a su nacimiento mostraron una marcada reducción en la concentración de IgG2, y a menudo mostraron infecciones con organismos que poseen una cápsula polisacáridica (16).

Un dato importante de mencionar, es la presencia de la alfafetoproteína elevada proporcionalmente en lactantes con bajo peso para su edad gestacional a su nacimiento, catalogándose esta proteína con un inhibidor de las respuestas inmunitarias mediadas por células *in vitro* y probablemente *in vivo* (6,17).

En recién nacidos e infantes con un peso al nacer entre 1800 y 2200 grs. con el antecedente de pretérminos, se administró un suplemento oral de zinc, observando una acelerada recuperación del estado inmunológico (16).

Esta recuperación se encontró después de cuatro semanas de tratamiento a dosis 1 mg de zn/kg/día. Observándose sobre todo un aumento de número y porcentaje de linfocitos T (16).

SOERREALIMENTACION :

La obesidad es la alteración nutricional mas común en los países industrializados. La obesidad está asociada con un mayor riesgo de hiperlipidemia, diabetes mellitus, aterosclerosis y muerte temprana. Exámenes clínicos, datos epidemiológicos y observaciones en necropsias, han demostrado que la frecuencia y la gravedad de la enfermedad infecciosa, es considerablemente mayor en la gente obesa que en los grupos testigo de personas delgadas. Los individuos obesos tienen alterada la respuesta inmunológica celular (5,6), medida tanto in vitro como in vivo, y la degradación intracelular de bacterias por los neutrofilos es menor. De igual modo, el aumento en la frecuencia del cancer de mama, próstata y colon se asocia con la obesidad y la ingestión crónica de alimentos ricos en grasas.

En la gente obesa-sobrealimentada se ha observado deterioro de la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada, así mismo disminución de la respuesta del linfocito a mitógenos, y reducción en la capacidad bactericida de los neutrofilos.

Algunas de estas anomalías están asociadas con deficiencias selectivas de micronutrientes, tales como el zinc, hierro que a menudo se encuentran en cantidades reducidas en los individuos obesos (16).

EXCESO DE COLESTEROL :

Altera la susceptibilidad para algunas infecciones. Altera las respuestas de hipersensibilidad humorales y dérmicas a los antígenos. Altera el contenido lipídico de las células y la composición de las membranas celulares, lo que provoca un trastorno de la actividad fagocítica o una fijación alterada a la superficie de lipótenos lipídicos (5).

EXCESO DE ACIDOS GRASOS SATURADOS :

Inhibe las respuestas inmunológicas humorales, primaria y secundaria, para algunos antígenos. Deprime in vitro la respuesta linfocítica a ciertos antígenos y mitógenos. Inhiben las funciones quimiotácticas y fagocítica de los neutrófilos. Altera la degranulación reticuloendotelial de material particulado.

EXCESO DE ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS :

Suprime las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada. Inhibe o retarda las respuestas de hipersensibilidad celular inmediata, y el rechazo de aloinjertos.

Deprime las respuestas linfocíticas in vitro a ciertos antígenos mitógenos. Inhibe las funciones quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos. Altera la depuración reticuloendotelial de material particular (5).

LIPOPROTEINAS :

Se unen a receptores específicos de la superficie linfocítica y modulan las actividades de la misma célula.

HIPERVITAMINOSIS :

Las dosis altas de ciertas vitaminas pueden afectar a la inmunidad mediada por células, la administración parenteral de vitamina A reduce el tiempo promedio de rechazo de los injertos de piel. Una hipervitaminosis A, suprime las respuestas inmunológicas mediadas por células y las reacciones cutáneas inflamatorias no específicas; así mismo, inhibió la actividad hemolítica del complemento. Dosis masivas de vitamina C pueden alterar la función bactericida de los polimorfonucleares (5,6,17).

LA HIPERGLICEMIA :

Trastorna de modo importante ambas funciones, la linfocítica y la fagocitosis; y, por tanto, modifica la respuesta del huésped a la infección.

Durante la hiperglicemia, la respuesta celular a las bacterias, está deprimida, la supervivencia de injerto se prolonga de manera importante y hay supresión de la respuesta de las células esplénicas a los mitógenos. La producción de anticuerpos puede ser baja, observada en la inmunización in vivo pero no in vitro (5,72,73).

IMPORTANCIA CLINICA :

Tanto la desnutrición como la ingestión excesiva de nutrientes se acompañan de un aumento en la frecuencia de enfermedades infecciosas y con trastornos de las respuestas inmunológicas (5).

En un estudio que incluyó el examen de muestreo representativo de la nutrición infantil a tiempos determinados y a la observación prospectiva de la supervivencia durante la infancia, se encontró que la mortalidad se duplicó por cada 10% de disminución de peso para la edad correspondiente por debajo de 50% de la media Harvard (74).

DESNUTRICION E INFECCION :

El patrón y las características clínicas de las infecciones observadas en individuos desnutridos recuerdan los estados de inmunodeficiencia primaria: fiebre ausente o moderada, cuentas leucocitarias variables, tendencia a la diseminación general y ocurrencia de lesiones necrosantes purulentas.

Los organismos patógenos encontrados comunmente en los grupos de personas desnutridas incluyen bacterias (por ejem.: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *B pertussis*, *Mycobacterius tuberculosis*), virus (sarampión, herpes simples, varicela), hongos (*Candida*, *Aspergillus*) y *Pneumocystis carinii* (75).

La mayoría de los individuos desnutridos, portan una gran cantidad de parásitos (lombriz intestinal, *ascaris*, paludismo) que contribuyen a una pérdida adicional metabólica y gastrointestinal de nutrientes y a malabsorción. Las infecciones crónicas por hongos ocurren en los individuos con deficiencia de hierro y con inmunidad celular alterada, y responden a la administración de hierro. Lo mismo es cierto en el herpes labial recurrente (6.61,63).

Tanto las infecciones agudas como las crónicas producen pérdida de peso corporal y de la masa muscular, contribuyendo al desarrollo de la desnutrición.

Algunos constituyentes corporales se pierden directamente con el vómito, evacuaciones, orina y sudor. Además, los nutrientes se terminan en la síntesis de glucoproteínas reactantes de fase aguda, componentes del complemento y anticuerpos específicos.

La presencia de fiebre incrementa la tasa de metabolismo basal, promueven la sudoración, abate el glucogeno hepático y estimula la liberación de las hormonas corticosuprarrenales.

Las infecciones gastrointestinales originan cambios en la mucosa; el intercambio celular está alterado, y la disminución en la altura de las vellocidades, da como resultado que la superficie de absorción sea menor.

Las células inflamatorias producen y liberan una cantidad de mediadores endógenos de los cambios metabólicos.

Muchas infecciones están asociadas por inhibición temporal de varias respuestas inmunitarias. La inmunidad mediada por células se suprime notablemente en los padecimientos causado por diversos microorganismos, particularmente el sarampión, la mononucleosis infecciosa, lepra lepromatosa y tuberculosis miliar.

Las respuestas linfocíticas están inhibidas después de la administración de vacunas con virus vivos. Las muestras de suero de individuos infectados suprimen la reacción leucocitaria a los mitógenos. Las infecciones por espiroquetas y por bacterias, también suprimen la inmunidad mediada por células.

En muchas enfermedades parasitarias, principalmente el paludismo, la respuesta de anticuerpo a algún otro antígeno está disminuida. Algunos parásitos parecen producir un mitógeno que estimula el desarrollo hiperinmunoglobulinemia (29,75).

Las septicemias y las infecciones bacterianas generales originan cambios morfológicos y funcionales en los neutrófilos; la migración quimiotáctica es menor y la capacidad microbicida está reducida.

INMUNIZACION DE INDIVIDUOS CON NUTRICION DEFICIENTE :

La respuesta de anticuerpos séricos a una variedad de bacterias, virus, rickettsias y otros antígenos generalmente es normal. Los informes acerca de variaciones geográficas en la respuesta de los niños pequeños a algunas vacunas no están correlacionados con el estado nutricional.

Se ha observado que la respuesta de anticuerpos mejora cuando se usa una dosis adecuada de antígeno o, si es necesario, de coadyuvantes apropiados. Las respuestas de anticuerpos de la mucosa local en la desnutrición se ha examinado solo en algunos estudios; la presencia y los valores de anticuerpos IgA secretorias en las vacunas de virus vivos atenuados del sarampion y el poliovirus estaban disminuidos significativamente.

Después de la vacunación con BCG, la conversión tuberculínica se observa con menos frecuencia en los individuos desnutridos. Esta alteración solo puede ser superada parcialmente si se prueba con una concentración mayor del derivado purificado de la proteína. Los niños de peso bajo al nacer que son pequeños para la edad gestacional, también muestran una conversión tuberculínica reducida y una producción menor de linfocinas.

DESNUTRICION FETAL :

Los niños prematuros pero con gestación adecuada, recuperan su capacidad inmunológica a las 12 semanas después del nacimiento, pero los niños pequeños para su edad gestacional tienen una alteración prolongada de la inmunidad celular.

Estas alteraciones inmunológicas tienen implicaciones clínicas. Por ejemplo, la frecuencia de neumonía, septicemias y otras infecciones graves es alta en los niños, particularmente en el primer año de vida.

ALIMENTACION PARENTAL TOTAL :

En muchos pacientes debilitados por una enfermedad generalizada o después de una intervención de cirugía mayor, se ha observado imposibilidad para ingerir o absorber las cantidades adecuadas de alimento para mantener un balance metabólico. Y el aporte de nutrientes por vía intravenosa ayuda a corregir esto, invirtiéndose las anomalías inmunológicas asociadas a la desnutrición.

El líquido de infusión debe incluir aminoácidos, glucosa, lípidos, minerales y vitaminas (77).

NUTRICION E INMUNIDAD EN EL CANCER :

Los estudios que sugieren que la manipulación nutricional puede aumentar o deprimir la inmunidad específica a los tumores y determinar de manera significativa la infección complicante, la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia. Tal y como lo demuestra un balance positivo de nitrógeno que mejora la inmunocompetencia, la respuesta del tumor a la quimioterapia y reduce las complicaciones postoperatorias. Estos datos son apoyados por el trabajo del Dr. Williams Victoria en 1987, quien logra disminuir la motilidad en un 33% de sus pacientes cancerosos tan solo con la programación selectiva quirúrgica de pacientes con buen peso ponderal, adecuada circunferencia del tripcas, buenos niveles de albúmina sérica y transferrina, traduciéndole todo esto buenos niveles de linfocitos circulantes. dando tiempo a quienes no reunían estos parámetros para recuperarse (78).

Como es de esperarse en pacientes desnutridos cancerosos, se ha encontrado una marcada depresión de la actividad celular NK (natural killer), sin lograr correlacionar esta disfunción con la localización del tumor, así mismo se comprobó una marcada reducción de la producción de Interleucina 2, la estimulación mitógena con fitohemaglutinina estaba afectada en forma leve (79).

Las dietas deficientes de valina, isoleucina, cisteína, metionina y treonina, también han sido eficaces en la inhibición del crecimiento tumoral. En cambio, las deficiencias de lisina, leucina, histidina y arginina tienen poca influencia sobre el crecimiento tumoral, pero producen una pérdida externa de peso. La alimentación escasa en grasa y relativamente rica en proteínas, ha mostrado también un efecto positivo en el aumento de la citotoxicidad directa mediada por células y por acelerar el rechazo tumoral.

AUTOINMUNIDAD :

Poco se ha estudiado en el ser humano, los datos con los que se cuentan son obtenidos de animales en experimentación. Así tenemos que se ha observado susceptibilidad hereditaria a la anemia hemolítica autoinmunitaria. Habiendo encontrado una reducción en el número y la función de linfocitos T. Las inmunoglobulinas séricas disminuyen y hay anemia progresiva con prueba de Coombs positiva y reducción en la proliferación de los linfocitos estimulados con la fitohemaglutinina y cancanavilina A (6).

Se ha observado en otros estudios niveles elevados de interleucina 2 elevados, y una reducción directa en la actividad de células hiperactivas.

IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA :

Cualquier evento relacionado con la desnutrición, toma singular importancia cuando se hace conciencia que hablamos de un problema mundial de salud pública; que no está limitado solo a los países en desarrollo, sino que también se encuentra en otros sectores menesterosos de la población en las regiones industrializadas, particularmente entre los nuevos inmigrantes a los grandes centros urbanos y aquellos que viven en barriadas (16,17).

Un cálculo conservador hecho por la OMS indica que 140 millones de niños menores de 5 años de edad sufren desnutrición de moderada a grave; manifestándose como marasmo, Kwashiorkor y que otros muchos tienen problemas subclínicos (17).

Un estudio más reciente sobre la niñez que vive en América Latina reportó a la desnutrición como causa directa o indirecta de la muerte en más del 50% de niños menores de 5 años de edad.

Por medio de una encuesta mundial sobre desnutrición infantil realizada en un lapso de 9 años, analizando 200 mil niños por continente se encontró que el 34% de los niños en Asia, 21% en África y 21% en América del Sur presentaba desnutrición de moderada a grave.

En México, datos obtenidos de la encuesta nacional de nutrición realizada en 1988, publicada en 1991, indican que a nivel nacional existen 9 millones de desnutridos en la edad pediátrica, 2,600, 000 niños son menores de 5 años, prevaleciendo en estos la desnutrición aguda que afecta a 15.1%, mientras que la desnutrición crónica agudizada, identificada como la condición de mas alto riesgo, afecta al 2.3% de la población en este grupo de edad, elevándose al 4.1% en algunos estados de la región sureste del país.

Encontrándose que en México las deficiencias de la nutrición ocupan la 12da. (decimosegunda) posición, como la causa directa de mortalidad general; teniendo su acento más agudo en la población infantil donde las deficiencias de la nutrición se elevan a la 5ta. posición como causa directa de muerte infantil, observándose su recrudescencia sobre la población pre-escolar donde ocupa el 4to. lugar como causa directa de muerte pre-escolar. Observándose las tasas de mortalidad o defunción más altas en niños menores de 1 año en Querétaro, Oaxaca, Aguascalientes, Tlaxcala y Guanajuato. Y en Oaxaca, Chiapas y Querétaro en menores de 5 años (80). Llama la atención que la desnutrición se acentúa más en los países con poblaciones jóvenes. Siendo México un país que de 100 habitantes 12 son menores de 5 años. 27 se encuentran en los 5 y 14 años, 21 están

entre los 15 y 24 años, causando la desnutrición sus estragos más severos, en las etapas de la vida más tempranas, modificando en forma reversible y en otras irreversiblemente el desarrollo del niño.

CONCLUSIONES

La malnutrición es la causa más frecuente de inmunodeficiencia en todo el mundo. Los efectos principales se observan sobre la inmunidad mediada por células, el sistema de complemento, la actividad microbicida de los fagocitos y las respuestas en anticuerpos IgA secretores. La influencia de la desnutrición proteico-energética moderada sobre la inmunocompetencia y la rapidez con que las pruebas inmunológicas muestran una mayoría después de una terapéutica nutricional en los casos de desnutrición energético-proteica, ha conducido a la sugerencia de que la inmunocompetencia puede ser utilizada como índice funcional del estado de nutrición.

Cabe destacar que los conocimientos acumulados de las interacciones entre nutrición, inmunidad e infección son ya de suficiente magnitud para justificar la iniciación de programas con múltiples facetas que tengan por objeto reducir los problemas que se entrelazan entre la desnutrición y la infección. Son posibles muchas vías en este aspecto. La elección última de las medidas terapéuticas y preventivas dependerá de las condiciones locales y de los recursos.

Ninguna medida sencilla ayudará; debe planearse y llevarse a cabo un enfoque multifacético. Algunos pasos importantes son :

ALIMENTACION MATERNAL:

La leche humana contiene una cantidad de factores protectores fisicoquímicos y celulares, que incluyen la lactoferrina, los anticuerpos, linfocitos, neutrófilos y macrófagos. La leche materna está asociada con una menor frecuencia de diarreas, infecciones respiratorias y otitis.

INMUNIZACION :

Basados en la información actual, hay plena justificación para continuar con programas amplios de inmunización en todos los núcleos de población, incluyendo los de desnutrición leve a moderada. Los planes de vacunación deberán mejorarse para hacerlos más eficaces. Pueden ser necesarias modificaciones con respecto a la cantidad de antígeno, el número de inoculaciones, el momento oportuno según el estado nutricional y el coadyuvante empleado. Las vacunas con gérmenes vivos deberán evitarse en pacientes con grados graves de desnutrición; estas podrán ser administradas después de mejorar la nutrición. Es de primordial importancia la prevención de nacimientos con bajo peso, por medio de nuevos programas legislativo y de salud que protejan a la mujer gestante.

ECONOMIA, ECOLOGIA Y EDUCACION:

La desnutrición y la infección son enfermedades de la pobreza y la ignorancia. Soluciones a largo plazo para evitar y controlar estos problemas deben de incluir mejoras en la economía, incrementar la producción agrícola, erradicar el analfabetismo, la educación sanitaria, el suministro de agua potable, alimentos no contaminados, mejorar la habitación y la eliminación de desechos, y justicia social.

SUPLEMENTOS NUTRICIONALES A CORTO PLAZO :

El aporte de suplementos nutricionales poco tiempo antes o durante un periodo de Stress metabólico excesivo, como una infección o una inmunización, puede reducir la alteración de la inmunidad asociada con deficiencia nutricional.

INMUNOCOMPETENCIA :

Se ha valorado el efecto de la administración del factor de transferencia (un extracto de linfocitos de peso molecular bajo), con resultado aun muy controvertidos. Unos investigadores observaron beneficios tales como disminución en la ocurrencia de diarrea, pero no en infecciones respiratorias u otitis. El levamisol se ha utilizado ampliamente como antihelmíntico y estimula la inmunidad celular tanto in vivo como in vitro.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Librado Ortiz Ortiz. Inmunología. Interamericana. Mexico 1988.
- 2.- J.F. Revillard. Desarrollo del sistema inmunitario. A.N. 1988; 45:143-60.
- 3.- Roitt, I.M., J. Brostoff y D. Male. Immunology. Mosby, ST. Louis 1985.
- 4.- Gerard Chaouat. La defensa del feto contra su madre. Mundo Científico 1986; 60: 718-30.
- 5.- Stites, Stobo, Fudenberg, Wells. Inmunología Básica y Clínica. Manual moderno. México. Sta. edición 1985.
- 6.- R.K. Chandra. Inmunología de los trastornos nutricionales. Manual Moderno. México. 1982.
- 7.- Douglas Fearon, M.D., John David. The complement system. Scientific American, Inc. 1987. 6:3/37: 3-9.
- 8.- Hans J. Muller Eberhard. Molecular organization and function of the complement system. Ann. Rev. Biochem. 1988. 57:321-47.
- 9.- Kenneth E.M Reid and Rodney R. Porter. The proteolytic activation systems of complement. Ann. Rev. Biochem. 1981. 50:433-64.
- 10.- Stephen B. Greenberg, M.D. Uses of interferon in infectious and noninfectious diseases. Infections in medicine. 1992; 7:13-25.
- 11.- Faeron DT, Wong WW. Complement ligand interactions that mediate biological responses. Annu. Rev. Immunol. 1983; 24:3-72.

- 12.- Ortaldo JR, Herberman RB. Heterogeneity of natural Killer Cells. Annu Rev. Immunol. 1984;2:357-94.
- 13.- Henkart PA. Mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity. Annu Rev. Immunol 1985;3:31-59.
- 14.- José Moreno Rodríguez. Papel de los factores solubles en la comunicación celular en el sistema inmune. Rev. Mex. Reumatol 1987;2:53-64.
- 15.- José Moreno Rodríguez. Interferón y otras citocinas. Rev. Mex. Reumatol 1987;2:72-83.
- 16.- Ranjit Kumar Chandra. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. Am J Clin Nutr 1991; 53:1087-1101.
- 17.- Robert M. Suskind. Malnutrition and the Immune Response. Raven Press. New York 1977.
- 18.- R.K. Chandra. Malnutrición y respuestas inmunológicas. A.N. 1985: 43/1,5-19.
- 19.- Dourov N. Thymic atrophy and immune deficiency in malnutrition. Curr top Pathol 1956:127-50.
- 20.- Scholand MM, Shanley BC, Leaning WE et al. Plasma-cortisol and immunosuppression in protein-calorie malnutrition. Lancet 1972;ii:435-8.

- 21.- Haria PS. Tuberculin reactions in malnourished children. Lancet 1965;719-23.
- 22.- Neumann CG, Lawlor Jr. GJ. Immunologic responses in malnourished children. Am J Clin Nutr 1975;28:89-97.
- 23.- Ziegler HD. Depression of tuberculin reaction in mild and moderate protein-calorie malnourished children following BCG vaccination. Johns Hopkins Med J 1975;137: 59-65.
- 24.- Chandra R.K. T and B lymphocyte subpopulations and leukocyte terminal deoxynucleotidyl transferase in energy-protein malnourished. Acta Paediatrica Scandinavica 1979;68:841.
- 25.- Royo C, Tournaire JL, de Ruteiller O. Ontogeny of T lymphocyte differentiation in the human fetus: Acquisition of phenotype and functions. Thymus 1987;10: 57-73.
- 26.- Anthoni R. Hayward, Jane Lee. Ontogeny of expression of UCHL1 antigen on TcR-1+ (CD4/8) and TcR gamma+ T cells. Eur. J. Immunol 1989. 19:771-773.
- 27.- Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. Nature 1983;302:575-81.
- 28.- Jacquelin A. Birne, Joshua L Butler. Differential Activation requirements for Virgin and Memory T cells. The Journal of Immunology 1989; 141:3249-3257.

- 29.- Salvador Said Fernandez, Leticia Navarrom. Obtención de extractos solubles de tres variedades de frijol común (*Phaseolus Vulgaris*) con actividad mitógena sobre linfocitos humanos. Determinación de confiabilidad para su uso en clínica. Arch. Invest.Med.(Mex.) 1987; 18:193.
- 30.- E. Zenteno y L Ochoa. Aglutininas de Cactaceas. Ciencia 1984;35: 153-162.
- 31.- W.Knapp,P. Rieber,B.Dorken. Towards a better definition of human leucocyte surface molecules. Immunology Today 1989;10;253-58.
- 32.- Revillard JF; Cozon G. Experimental models and mechanisms of immune deficiencies of nutritional origin. Food Addit Contam 1990;7:582-96.
- 33.- Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, James D Watson. Biología Molecular de la Celula.OMEGA Barcelona Espana 1986.
- 34.- Chandra RK Rosette-forming T lymphocytes and cell-mediated immunity in malnutrition. Br Med J 1974;3;608-9.
- 35.- Chandra RK Gupta S singh H. Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition:analysis by monoclonal antibodies Nutr Res 1982;2:21-6.

- 36.- Chandra RK, Gupta S Singh H> inducer and suppressor T helper cells in protein-calorie malnutrition. Clin Exp Immunol 1983; 51;26-32.
- 37.- Zaman S, Jackson T. Effect of thymopentin on rosette formation in vitro in malnutrition. Clin Exp Immunol 1980;39:354-7.
- 38.- Keusch GT, Cruz JR, Torun B, Urrutia JJ, Smith. Immature circulating lymphocytes in severely malnourished Guatemala children. J pediatr gastroenterol Nutr 1987;6:265-70.
- 39.- Cruz JR, Chew F, Fernandez RA, Torun B, Goldstein AL. Effects of nutritional recuperation on E-rosetting lymphocytes and in vitro response to thymosin in malnourished children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987;6:387-91.
- 40.- Sullivan PB, Marsh MN, Mirakian R. Chronic diarrhea and malnutrition-histology of the small intestinal lesion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12 (2); 195-203.
- 41.- Chandra S, Chandra RK. nutrition, immunity and infection. Present Knowledge and future directions. Lancet 1983;1:688-91.
- 42.- Keusch GT, Wilson CS, Wakasi SD. Nutrition, host defenses, and the lymphoid system. Arch Host Def Mech 1983;2;275-359.
- 43.- Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune responses, and outcome, prog Food Nutr Soc 1984;10:1-65.

- 44.- Chandra RK. Immunology of nutritional disorders. London:Arnold 1980.
- 45.- Chandra RK. Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children. Br Med J 1975;2:583-5.
- 46.- Watson R. Reyes MA. McMurray DN. Influence of malnutrition on the concentration of IgA, lysozyme, amylase and aminopeptidase in children's tears. Proc Soc Exp Biol Med 1978;157:213-8.
- 47.- Schopfer K, Douglas SD. Neutrophil function in children with Kwashiorkor. J Lab Clin Med 1976; 98:450-6.
- 48.- Seth V. Chandra RK. Opsonic activity phagocytosis and intracellular bactericidal capacity of polymorphs in under nutrition. Arch Dis Child 1972;47:282-4.
- 49.- Salvaraj RJ, Bhat KS, metabolic and bactericidal activities of leucocytes in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 1972 25:166-72.
- 50.- Sirisinha E. Edelman R. Suskind. Complement and C3-proactivator levels in children with protein calorie malnutrition and effect of dietary treatment Lancet 1973 1;1016-9.
- 51.- Chandra RK. Serum complement and immunoglobulin malnutrition Arch. Dis. Child 1975;50:225-8.
- 52.- Andrew C chand David R Karp. The 20 faces of the fourth component of complement. Immunology today 1984;5:200-203.

- 53.- Taylor CE, Ross AC. vitamin A status and the immune response to pneumococcal polysaccharide: effects of age and early stages of retinol deficiency. *J Nutr.* 1991;4:556-62.
- 54.- Carman JA, Hayes CE. Abnormal regulation of IFN-gamma secretion in vitamin a deficiency. *J Immunol* 1991;14 (4):124-52.
- 55.- Penn ND Furkins L; Keller J; Heatley RV. The effect of dietary supplementation with vitamins A, C, E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. *Age Ageing*; 1991; 20 (3): 169-74.
- 56.- Friedman A; Meidovsky A; Leither G. Decreased resistance and immune response to Escherichia Coliu infection in chicks with low or high intakes of vitamin A. *J Nutr*; 1991 3:395-400.
- 57.- Dhur A; Galan P; Christides J P. Effect of folic acid deficiency upon lymphocyte subsets from lymphoid organs. *Comp Biochem Physiol* 1991;2:235-40.
- 58.- Meylan SN; Ribaya Mercado JD, Russell RH. Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte Am *J Clin Nutr*; 5:1275-80.
- 59.- Lessar M; Yang WC. cellular responses in pigs fed a vitamin E and selenium deficient diet. *J Anim Sci* 1991 4:1575-83.
- 60.- Beisel WR. Future role of micronutrients on immune functions. *Ann N.Y.Acad.Sci*; 1990 587;257-74.

- 61.- I. Farthing MJ. Iron and immunity. Acta Paediatr Scand Suppl; 1989;361;44-52.
- 62.- Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. Arch. Dis Child 1973;48;854-6.
- 63.- Vyas D. Chandra RK. functional implications of iron deficiency In:Stealek A ed. Iron nutrition in infancy and childhood. New York: Raven Press, 1984,45-59.
- 64.- Ainley C; Cason J; Slavin EM; Wolstencroft EA. The influence of zinc status and malnutrition on immunological function in Crohns disease. Gastroenterology;1991 jun;100 (6); 1616-25.
- 65.- Castillo Duran C, Heresi G, Fiesberg M. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition:Effects on growth and immune function.Am J Clin Nutr 1987;45:602-8.
- 66.- Xanthou M. Immunologic deficiencies in small for dates neonates. Acta Paediatr Scand 1985;(suppl319):143-9.
- 67.- Chandra RK.Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence Am J Dis Child 1975;129:450-5.
- 68.- Manerikar SS, Malavilla AN, Singh M. Immune status and BCG vaccination in newborns with intrauterine growth retardation. Clin Exp Immunol 1976;26:173-5.
- 69.- Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. J Perinat Med 1979;7 277-90.

- 70.- Chandra RK. Matsumura: T Ontogenetic development of immune system and effects of fetal growth retardation. J Perinat Med 1979 7:279-90.
- 71.- Chandra RK. Serum thymic hormone activity and cell-mediated immunity in healthy neonates, preterm infants and small - for gestational age infants. Pediatrics 1991 : 67 :407-14
- 72.- Klotter M; Raskin P. Womble D; Helderman JH. Immunobiological consequence of regulation of insulin receptor on alloactivated lymphocytes in normal and obese subjects. Diabetes; 1991 mar; 40 (3); 364-70.
- 73.- Enwonwu CD. Potential relevance in impaired histidine metabolism to the immunodeficiency in human protein-energy mal nutrition. Nutr res 1986; 337-43.
- 74.- Kielmann A.A. and McCord, C. Weight for age as an index of risk of death in children. Lancet 1979; 1247.
- 75.- Chandra R.K. Spleen hemolytic plaque forming cell response and generation of cytotoxic cells in genetically obese. International Archives of Allergy and Applied Immunology 1980 in press.
- 76.- Librado Ortiz Ortiz, Norma R. Chapin, G. Zamacona. Hipersensibilidad celular en amibiasis. III efecto in vitro en la concavina A, y de antígeno amibiano sobre leucocitos perifericos de pacientes con absceso hepatico amibiano. Archivos de investigacion medica 1974; 5:481-495.

- 77.- Kloter DP; Tierney AR; Culpepper Morgan JA. Effect of home tot parental nutrition on body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. JPEN J Parent Enteral Nutr; 14 (5) 454-8.
- 78.- Williams Victoria J. Quintana Hernandez V. Effects of the nutritional status of parents submitted to elective surgery. Rev Gastroenterol Mex; 1990; 55 (4); 207-10.
- 79.- Villa ML; Ferrario E; Bergamasco E; Bozzeti P. Reduced natural Killer cell activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. Br J Cancer ; 1991;63 (6); 1010-4.
- 80.- Comision de seguimiento de los acuerdos establecidos en la cumbre mundial en favor de la infancia. Secretaria de gobernacion Mexico y la cumbre mundial en favor de la infancia. Junio 1991
- 114.