



11220
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE



FALLA DE ORIGEN

**PERFIL INMUNOLÓGICO Y SU RELACIÓN CON LA ELEVACIÓN
DE LA ALAFAFETOPROTEINA SERICA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DESNUTRIDOS SEVEROS**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE :
INMUNOLOGÍA
CLÍNICA Y ALERGIA

PRESENTA
DR. LUIS AMARO HERNÁNDEZ

ASESOR :
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA





Universidad Nacional
Autónoma de México

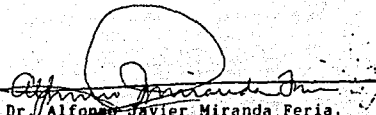


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

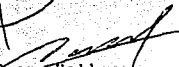
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

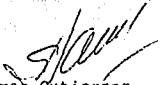
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


Asesor: Dr. Alfonso Javier Miranda Fera.
Titular del curso y Jefe del Servicio de
Inmunología Clínica y Alergia del C.M.N.
"20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.

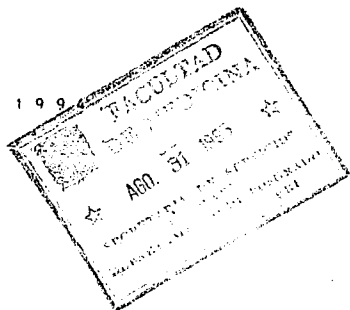

Dr. Jesus Rey Garcia Flores.
Coordinador de Enseñanza e Investigación
de la Subdirección de Medicina Interna del
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.


Dra. Auro Argentina Krazo Valle.
Jefe de Investigación y Divulgación del
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.


Dr. Eduardo Llamas Gutierrez.
Jefe de Enseñanza e Investigación del
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.



SEFATURA DE INVESTIGACION
Y DIVULGACION



A MIS PADRES:

Por su insistencia en mostrarme su infinito amor, al inmerecido regalo de ser el instrumento por el cual manifiesta el Don de Sanar.

A MIS PACIENTES:

Esperando que sus difíciles experiencias de Dolor, Angustia y Desesperanza, hayan creado en mí, un ser humano íntegro, capaz de ofrecer sin límites lo mejor de sí mismo, a todos aquellos que demanden la aplicación o el conocimiento de las capacidades desarrolladas como profesionista de la Salud.

A MI ASESOR:

Por hacer facil la dificil comprension de la Inmunologia
Pero sobre todo; por ser el mejor de nuestros amigos y
el maestro más brillante... Gracias Dr. Miranda.

Con especial dedicataria:

A MI FAMILIA.

YUYIS.
José Luis.
Josué.
Abril Monserrat.
y
Diego.

Esperando compensar algún dia todo y cada uno de los momentos
importantes de su vida en los que físicamente no puede estar
presente, con la moneda de la gratitud, el cariño y el amor que les
tengo.

Manifestandoles el orgullo de tenerlos como mi Familia.

LUIS AMARO HERNANDEZ.

Noviembre 1994.

A MIS PADRES: Gloria y Edmundo
Pilares de nuestra gran familia.

A MIS HERMANOS: Soledad, Edmundo, Marcos, Victor, Rafael y Maria
del Carmen.

A MIS AMIGOS DE TODA UNA VIDA:

Antonio Cabezas Gutierrez.
Fernando Huerta Romano.
Alma Lilia Cruz.
Ramón García.
A toda la familia Martínez
Villanueva.
A Chivis, Hono, Mago, Blandi, Anita.

RESUMEN.

Partiendo de la hipótesis de la presencia de posibles sustancias supresoras de la respuesta inmune en el suero de pacientes desnutridos; y enmarcando a la Alfabetoproteína como una glicoproteína encontrada anormalmente elevada en el suero de estos pacientes, se postula como un posible mensajero bioquímico e inmunoregulador de las subpoblaciones linfocitarias que modifican la respuesta inmune.

Bajo los criterios de inclusión se estudiaron seis pacientes, cuatro hombres y dos mujeres con edades de siete y ocho años, de los cuales tres fueron clasificados como desnutridos de segundo grado y tres fueron clasificados normales, bajo parámetros convencionales.

Se realizaron estudios preliminares que excluyeran la posibilidad de Desnutrición Secundaria (renal, hematológica, oncológica etc.). Se determinó la concentración de Alfabetoproteína Sérica por el método de ELISA, así como las subpoblaciones Linfocitarias por medio de Anticuerpos Monoclonales, así mismo se determinaron otros estudios complementarios tales como: Complemento, Inmunoglobulinas, Proteínas Séricas etc.

Encontrándose los siguientes resultados: Un aumento significativo de la Alfabetoproteína sérica de pacientes desnutridos en comparación con los sanos; se mantuvo la relación LT y LB, no así la relación CD4 y CD8, la cual presentó la tendencia al aumento del porcentaje de CD8 en los desnutridos en comparación de los sanos.

De igual forma en los estudios complementarios los pacientes problema mostraron: tendencia permanente a la Leucocitosis, anemia normocítica, hipocromica, dos de los problemas presentaron tendencia a la inversión Linfos/Neutros, uno de ellos eosinofilia importante; se observó además discreto descenso en la concentración de proteínas totales, con mayor acento en la albumina, con referencia a las inmunoglobulinas se mantuvieron en parámetros normales aunque con discreto incremento de la IgA, no existieron grandes diferencias en los iones séricos, no así en el complemento, donde si se observó un descenso importante en el C4 de los desnutridos en relación a los sanos.

I N D I C E .

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS Y JUSTIFICACION.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
ANALISIS.....	10
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	13

INTRODUCCION.

Mucho se a hablado de la proteina alfa fetal, en malformaciones del tubo neural, así como su elevada concentración en padecimientos neoplasicos sobre todo Ca Hepatico, sin embargo en la actualidad, muchos autores dedicados a la investigación bioquímica de esta proteina han demostrado que existen diferentes clases de alfafetoproteina, diferenciadas por la glicosilación final que les sirve como marcador bioquímico; pues mientras una clase termina glicosilada con N-acetil galactosamina, otras terminan con Ac. Sialico. (81) Encontrandose que no es la misma clase de alfafetoproteina la que se encuentra en padecimientos neoplasicos que en los trastornos del tubo neural. (2-4,66-71).

Estudios más actuales correlacionan concentraciones elevadas de alfafetoproteina con cuadros de inmunosupresión, presentandose en pacientes muy labiles a cualquier tipo de proceso infeccioso, estando estos pacientes libres de trastornos neoplasicos o hematologicos, y más aún estudios recientes realizados precisamente en México, correlacionan pacientes destruidos con concentraciones aumentadas de alfafetoproteina, libres de cualquier otro padecimiento. Es precisamente aquí cuando este conocimiento adquiere una trascendental importancia, dado que la desnutrición es la causa numero uno de inmunodeficiencias secundarias en el mundo, hablando de un problema de Salud Publica Mundial, con mayor acento en países subdesarrollados como el nuestro. (16-18,78-80).

Como sabemos la dieta y la salud van íntimamente relacionadas, conocido ésto desde hace siglos; no obstante recientes observaciones epidemiológicas, clínicas y autopsicas, sugieren que las deficiencias nutricionales aumentan el riesgo de infección la duración, severidad e incidencia de las enfermedades infecciosas corrientes y de la diarrea. (1-6,14-18,77).

En la respuesta inmunológica influye un gran número de factores: los más señalados incluyen el potencial genético, la edad, el sexo, el número y función de los linfocitos T y B, los macrofagos, las moléculas inmunostimuladores e inmunosupresoras, la naturaleza, dosis y vía de la exposición al antígeno y el estado de nutrición (1-6,16-19,35-36,62).

Cambios Histológicos.

Los tejidos linfoides actúan como un barómetro del estado nutricional. De tal manera que en la muerte por inanición se comprueba una atrofia tímica profunda. En aquellos pacientes que nueran de Kwashiorkor o marasmo, el peso del timo es inferior a un tercio del normal. Está mal definida una clara distinción entre la corteza densamente compacta y la escasa médula, y los corpúsculos de Hassall aparecen degenerados, engrosados y apoltonados. Cambios similares ocurren en los ganglios linfáticos. La patogenia de los defectos histomorfologicos en la desnutrición en la proliferación celular, la disminución de la síntesis proteica, la citolisis debida a aumento de niveles de los glucocorticoides y los efectos de la infección y de los productos microbianos (16-19,39-45,64).

Inmunidad Celular Mediada.

Bajo la observación corriente reflejada en los cambios en las reacciones cutaneas retardadas, las subpoblaciones linfocitarias y las respuestas invitro, se concluye una ICM deteriorada. Aproximadamente en un 15% de los niños desnutridos se observa linfopenia (menor de 1500 linf/mm³). Existe una reducción en la proporción y número absoluto de linfocitos T circulantes timo-dependientes, identificados debido a su habilidad para rosetear con hematies de carnero. (24-39).

Los mecanismos subyacentes no quedan claros; las alteraciones de las membranas proteicas de superficie, incluyendo los receptoresputativos para eritrocitos de carnero o la presencia de inhibidores tales como la proteína C reactiva, la IgE, los productos microbianos y la Alfabetoproteína pueden prevenir la formación de rosetas con eritrocitos de carnero; además puede haber linfólisis debida a los elevados valores de cortisol libre. (20-29).

Existe una marcada deficiencia numérica y funcional de las células T CD4+, mientras que las células T CD8+ citotóxicas/supresoras están efectuadas en menor extensión. (12-18).

El número de linfocitos B en los pacientes con Desnutrición es normal aunque tienen una proporción de células B alfa discretamente más aumentada. Así la proporción de células "nulas" sin los marcadores de superficie convencionales de linfocitos T y B, está considerablemente aumentada.

La respuesta de proliferación linfocitaria a los mitógenos puede estar reducida, en especial cuando los cultivos celulares se preparan en suero autólogo. (29-30).

La síntesis de interferón está reducida, particularmente en los niños pequeños. (6).

La producción del factor inhibidor de la migración leucocitaria es normal y la del factor inhibidor de la migración de Macrófagos es también normal o discretamente reducida. (76).

Respuesta de Anticuerpos.

La hipergammaglobulinemia es común en la desnutrición. Puede ser el resultado de afecciones asociadas frecuentes, además de la reducción de la actividad de las células T supresoras. (12-16).

Las concentraciones de inmunoglobulinas séricas están elevadas por regla general o dentro del límite de la normalidad en la desnutrición. (41-46).

La vida media de IgG está reducida en estos pacientes (45).

Al contrario de la inmunoglobulinas séricas y de la respuesta en 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 moderadamente severa.

Componentes del Complemento.

En la desnutrición, las concentraciones séricas de casi todos los componentes del complemento están reducidas, y los niveles de C4, C5, y C1 inactivador se encuentran frecuentemente dentro de parámetros normales. (7-11, 49-53).

La actividad total de la vía alterna, así como también los niveles del factor B están disminuidos y frecuentemente se observan inmunocomplejos. (7-11).

Fagocitos.

En pacientes desnutridos se observa lentitud y reducción de la movilización de los monocitos en la prueba de la ventana traumática Cutánea de Rebutck y en la respuesta a BCG.

En los PMN la quimiotaxis puede estar discretamente estancada invitro pero, dando tiempo suficiente, la función es normal. (62).

Existen varios déficits en la irrupción metabólica postfagocítica de la actividad oxidativa y glicolítica y la destrucción intracelular de las bacterias ingeridas está reducida. (48-56).

Otros Factores no específicos.

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

La lisozima en plasma, neutrofilos, lágrimas están reducidas. Los niveles de transferrina fijadora de hierro son bajos en el Kwashiorkor, las concentraciones de transferrina sérica son inversamente proporcionales a la mortalidad. (46-49).

Estudios recientes en humanos y animales, publicados en 1991 por Chandra, demostraron que la producción de citocinas incluyendo las interleucinas uno y dos interferon gamma están francamente disminuidas en la desnutrición, alterando la diferenciación y maduración de los linfocitos. (14-16,52).

Deficiencias Vitamínicas.

En la práctica clínica es muy raro encontrar una deficiencia vitamínica aislada. Con más frecuencia, faltan varias o hay deficiencias concomitantes de energía, proteína, minerales y oligoelementos. (53-63).

Siendo la deficiencia de hierro el problema nutricional más común en el mundo, incluso en los países industrializados. (60,65).

OBJETIVOS.

Demostrar que la alfabetoproteína se encuentra elevada en los pacientes desnutridos, así como también demostrar su efecto supresor sobre la respuesta inmune de los mismos.

JUSTIFICACION.

Cualquier acción o estudio relacionado con la desnutrición toma singular importancia cuando se hace conciencia que hablemos de un problema de salud pública mundial. Sobre todo si consideramos que el mundo existe más de 140 millones de desnutridos, de los cuales el 40% son niños en edad pre-escolar.

Estudios recientes revelaron que el 34% de los niños de Asia, el 31% en Africa y el 21% en America del Sur presentan desnutrición severa.

En México estudios realizados en 1987-1988 publicados en 1992, reportan a las deficiencias de la nutrición como la 12da. causa directa de mortalidad general, teniendo su acento más agudo en la población infantil, siendo estas la 5ta. causa de muerte infantil directa, elevándose al 4to. lugar en la población pre-escolar.

En la actualidad se habla de 2,600,000 niños menores de 5 años con desnutrición severa en México.

Curiosamente los niveles de mortalidad más altos, se reportan en los Estados de la Republica más pobres, con mayor cantidad de zonas marginadas y por ende el mayor número de desnutridos.

Por tal motivo, cualquier estudio o trabajo encaminado al mejor entendimiento y resolución de la desnutrición tendrá una repercusión trascendental.

MATERIAL Y METODOS.

Bajo los criterios de Inclusión, previamente delineados en el protocolo de estudio; que hacen susceptible de formar parte de la muestra aquellos pacientes pediátricos con datos clínicos de Desnutrición Primaria de segundo o tercer grado, excluyendo aquellos que presenten desnutrición secundaria a procesos Oncológicos, Hematológicos, renales etc.

- 1.- Se seleccionaron los elementos de la muestra, se les extrajo sangre (7 ml) para realizar los estudios preliminares: BH, QES, PFH (TGO, TGP, DHL, FA) y Bilirrubinas. Dado que resultaron normales se procedió a:
- 2.- Se extrajeron cinco ml. de sangre, mismos que sirvieron para la determinación de los niveles de ALFALBOPROTEINA por el método de ELISA, procedimiento que se realizó en la unidad de medicina nuclear de H.R. 20 de Noviembre ISSSTE.
- 3.- De igual forma se llevo una muestra similar, con anticoagulante, a la unidad de pruebas especiales de H.R. 20 de Noviembre, al laboratorio de Histocompatibilidad, donde se realizó la determinación de subpoblaciones linfocitarias por medio de Anticuerpos Monoclonales.
- 4.- Concomitantemente se realizaron otros estudios de laboratorio complementarios como: Proteínas Sericas Totales, relación A/G y sus fracciones, determinación de complemento, Ca, P, Mg, electroforesis de proteínas sericas e Inmunoglobulinas.
- 5.- Se procedió a la recolección de datos por medio del diseño de hojas especiales, mismas que no sirvieron para el análisis de los datos.
- 6.- Este mismo procedimiento se realizó en una muestra igual de pacientes pero supuestamente sanos.

SOMATOMETRIA:

Pacientes Desnutridos

Edad	Peso.	Talla.	Edema.	Deficit.	Clasific.
* 8 anos	28.8 kg.	123 cm.	No	26%	GI1
* 8 anos	18.3 kg.	128 cm.	No.	33%	GI1
* 7 anos	17.8 kg.	118 cm.	No.	29.2%	GI1

* Sexo : Masculino

* Sexo: Femenino

SOMOMETRIA:

Pacientes Sanos.

Edad	Peso.	Talla.	Edema.	Deficit.	Clasific.
* 8 anos	27. kg.	131 cm.	No	0 %	-
* 8 anos	28.4 kg.	126 cm.	No.	0 %	-
* 7 anos	24.1 kg.	123 cm.	No.	0 %	-

CITOLOGIA HEMATICA.

Pacientes Desnutridos

Leuc.	11.9	9.8	13.2
Eritr.	3.9	3.38	4.53
Hgb.	11.8	8.9	18.8
Hto.	34.8	27.7	34.1
VCM.	86.2	82.2	75.3
Plaquet.	313000	428000	236000
Linf.	68.8%	31.5%	11.2%
Mono.	3.8%	4.8%	2.1%
Neut.	33.8%	52.5%	78.3%
Eos.	3.8%	18.9%	6.3%
Bas.	8.8%	8.1%	2.5%

Pacientes Sanos

Leuc.	9.3	7.1	6.2
Eritr.	4.7	4.81	4.55
Hgb.	13.4	13.9	13.4
Hto.	39.3	48.2	38.9
VCM.	88.7	83.6	85.5
Plaquet.	352000	341000	316000
Linf.	37%	22.4%	28.1%
Mono.	3.5%	9.3%	7.8%
Neut.	51.2%	62.7%	62.4%
Eos.	3.3%	5.5%	8.6%
Bas.	8.8%	8.4%	8.8%

SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

Pacientes Desnutridos

	1	2	3
CD3	72%	69%	83%
CD19	28%	38%	17%
CD 4	62%	66%	53%
CD8	38%	34%	47%

Pacientes Sanos

	1	2	3
CD3	72%	69%	83%
CD19	28%	38%	17%
CD 4	62%	66%	53%
CD8	38%	34%	47%

ALFAFETOPROTEINA.

Pacientes Desnutridos

nanog/nl. ¹	2	3
13	7	29

Pacientes Sanos

nanog/nl. ¹	2	3
3	8 negativo	7

Pacientes Desnutridos

	Proteinas Sericas. G/Dl.		
	1	2	3
Totales	7.4	6.1	5.6
Albuminas	3.4	4.8	3.7
Globulinas	4.0	2.1	1.9
R: A/G.	0.8	1.9	1.9

Pacientes Sanos

	Proteinas Sericas. G/Dl.		
	1	2	3
Totales	6.3	7.7	7.6
Albuminas	4.2	4.6	4.4
Globulinas	2.1	3.1	3.6
R: A/G.	2.0	1.5	1.5

Pacientes Desnutridos.

Inmunoglobulinas.			
mg/dl.	1	2	3
IgM	78	123	37
IgG	746	1813	535
IgA	324	98	541
IgD	-	-	-
IgE	-	-	-

Pacientes Sanos

Inmunoglobulinas.			
mg/dl.	1	2	3
IgM	112	227	98
IgG	1326	875	793
IgA	228	189	97
IgD	-	-	-
IgE	-	-	-

Pacientes Desnutridos

	Complemento.			Iones		
	C3	C4	CH50	Ca	P	Mg
1	69	16	33	9.8	3.8	2.9
2	58	12	28	7.8	2.8	2.8
3	181	23	112	18.1	2.3	3.8

Pacientes Sanos

	Complemento.			Iones		
	C3	C4	CH50	Ca	P	Mg
1	82	28	43	18	3.1	2.9
2	61	28	58	9.8	5.3	2.5
3	75	18	58	18.4	4.8	3.8

ANALISIS.

Bajo los criterios de inclusión y exclusión previamente planteados en el protocolo de estudio. Se seleccionaron a tres pacientes, dos del sexo masculino y de ocho años de edad y un femenino de 7 años de edad, los cuales presentaban un déficit ponderal tal, que los describió como Desnutridos de G II, según tablas de Ramos Galvan. Concomitantemente se estudio a un grupo de tres niños, clasificados como sanos bajo los mismos parámetros, siendo iguales en edad y sexo.

Observando lo siguiente:

- a). Un aumento significativo de la alfa₂ globulina sérica en el grupo de pacientes desnutridos con referencia a los sanos.
- b). Los niveles de alfa₂ globulina más altos, en ambos grupos correspondieron al paciente del sexo femenino.
- c). Las concentraciones celulares de Linfocitos T y Linfocitos B no presentaron mayor diferencia entre pacientes desnutridos y sanos.
- d). No así la relación entre linfocitos T CD4 y Linfocitos CD8, los cuales presentaron una tendencia a la inversión, manteniéndose los CD8 en concentraciones mayores en los pacientes desnutridos que en los sanos.
- e). Así mismo se presentó una tendencia permanente a la Leucocitosis, la anemia normocítica, hipocromica, en diferentes grados, presentando en dos de los pacientes problema, inversión linfocitos/neutrofilos, y en un más de ellos se encontró importante eosinofilia.
- f). Se observó además discreta disminución de las concentraciones totales de proteínas séricas, con acento específico en la albumina, permaneciendo estables las Globulinas, invirtiendo discretamente la relación A/G.
- g). En comparación al grupo control, los pacientes desnutridos presentaron una discreta disminución en las concentraciones de IgM e IgG, no así en las concentraciones de IgA en las cuales presentaron un aumento en la concentración sérica.
- h). No existió diferencia en cuanto a los Iones séricos entre los grupos control y problema.
- i). Por último se encontró descenso importante en los niveles séricos de la fracción C4 de complemento y discretamente del CH50, en el grupo problema con respecto al control.

DISCUSION

Cabe destacar que aunque en nuestro estudio, se cumple parcialmente nuestra hipótesis, caracterizada por el aumento significativo de la alfafeto proteína en los pacientes desnutridos con respecto al grupo control, no es una muestra significativamente importante o de características estadísticas, ya que originalmente nuestro estudio contemplaba un mínimo de 30 pacientes desnutridos primarios con su respectivo grupo control.

Llama la atención que el paciente con más altos niveles de Alfafetoproteína sérica presenta a su vez una mayor concentración o porcentaje de linfocitos CD8, luego entonces mayor efecto citotóxico-Supresor, y que concomitantemente presenta mayor grado de déficit ponderal, lo que nos haría que a mayor grado de déficit ponderal mayores niveles de alfafetoproteína y mayor efecto Supresor. Sin embargo como ya se comentó arriba no es una muestra estadística, además nos harían falta estudios más sofisticados en los cuales se evaluara el efecto directo que causa la Alfafetoproteína sobre las subpoblaciones linfocitarias.

Hay que tomar en cuenta que aunque se estudiaron pacientes Clasificados como desnutridos GII, realmente no presentan una desnutrición gravemente severa.

Es de destacar que ambos grupos de estudios tanto el control como el problema fueron originalmente captados por presentar IVRS de repetición, era tener un seguimiento y correlación clínica, que obviamente tendría que manifestarse con una evolución satisfactoria al mejorar el estado nutricional de nuestros pacientes, manifestando por la eficiente respuesta inmune que el paciente mostrara, corroborada por estudios de control, cosa que no puede ser por el desmantelamiento momentáneo de nuestro hospital.

Así mismo se realizaron otras pruebas en ambos grupos control para valorar la respuesta inmune, tales como: AEL, EFP con sus respectivas gráficas, pruebas cutáneas a PPD y hialuronidasa y candidina, pruebas que por desgracia no fueron completadas en todos nuestros pacientes por lo que no se presentan como resultados.

CONCLUSIONES.

La Desnutrición 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-energetica moderada sobre la inmunocompetencia y la rapidez con que las pruebas inmunológicas muestran una mejoría después de una terapéutica, ha conducido a la sugerencia de que la inmunocompetencia puede ser utilizada como índice funcional del estado de nutrición.

Siendo así que la Alfafetoproteína, pudiera ser un parametro importante, que valorara el estado real y funcional de la respuesta inmune del paciente con desnutriciónenergetico-proteica, así como parametro feaciente de la recuperación del paciente ante una terapeutica nutricional.

En el entendimiento de que cualquier conocimiento sobre este tema, tendra repercusiones trascendentales ya que nos referimos a un problema de salud Publica Mundial que cobra decenas de miles de vidas anualmente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Librado Ortiz Ortiz. *Inmunología*. Interamericana. México 1988.
- 2.- J.P. Revillard. *Desarrollo del sistema inmunitario*. A.N. 1988; 46:143-60.
- 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, Fundenberg, Wells. *Inmunología Básica y Clínica. Manual Moderno*. México. 5ta. 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. 6:8/87: 3-9.
- 8.- Hans J. Muller Eberhard. *Molecular organization and function of the complement system*. Ann.Rev.Biochem. 1988;57:321-47.
- 9.- Kenneth B.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; 243-72.
- 12- Ortaldo JR, Herberman RB. *Heterogeneity of natural killer Cells*. Annu Rev Immunol. 1984;2:359-94.
- 13- Henkart PA. *Mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity*. Annu Rev Immunol. 1985; 3:31-58.
- 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. *Interferon 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 1986;75:127-50.
- 20- Schonland MM, Shanley BC, Loening WE et al. Plasma-cortisol and immunosuppression in protein-calorie malnutrition. Lancet 1972;11:435-8.
- 21- Harland 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 deoxynucleo deoxynucleotidyl transferase in energy-protein malnutrition. Acta Paediatrica Scandinavica 1979;68,841.
- 25- Royo C, Tourraine JL, De Bouteiller O. Ontogeny of T lymphocyte differentiation in the human fetus: Acquisition of phenotype and functions. Thymus 1987;10:57-73.
- 26- Anthont R, Hayward, Jane Lee. Ontogeny of expression of UCHLI antigen on TcR-1+ (CD4/8) and TcR γ ama+ T cells. Eur J, Immunol 1989. 19:771-773.
- 27- Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. Nature 1983;302:575-81.
- 28- Jacqueline A Birne, Joseph L Butler. Differential Activation requirements for Virgin and Memory T cells. The Journal of Immunology 1988; 141:3249-3257.
- 29- Salvador Sid Fernandez, Leticia Navarro M. Obtencion de extractos solubles de tres variedades de frijol comun (Phaseolus Vulgaris) con actividad mitogenica sobre linfocitos humanos. Determinación de confiabilidad para su uso en clinica. Arch. Investig. Med. (Méx), 1987;18:193.
- 30- E. Zenteno y L. Ochoa. Aglutininas de Cactáceas. 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 JP; Cozon G. Experimental models and mechanisms of immune deficiencies of nutritional origin. Food Addit Contam 1990;7:582-86.

- 33- Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, James D Watson. *Biologia Molecular de la Celula*. OMEGA Barcelona España 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. Numerical and functional deficiency in T helper cells in protein-calorie malnutrition. *Clin Exp Immunol*. 1983;51:126-32.
- 37- Zaman S, Jackson T. Effect of thymoeitin on resette 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 guatemalan children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:265-70.
- 39- Cruz JR, Chew F, Fernandez RA, Torun B, Goldtein AL. Effects of nutritional recuperation on E-rosetting lymphocytes and invitro 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 RK. Nutritional, immunity and infection. Present Knowledge and future directions. *Lancet* 1983;1:688-91.
- 42- Keusch GT, Wilson CS, Waksal SD. Nutrition, immune responses, 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* 1986;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 childrens 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;88:450-6.

- 48- Seth V. Chandra RK. Opsonic activity, phagocytosis and intracellular bactericidal capacity of polymorphs in undernutrition. *Arch Dis Child* 1972;47:282-4.
- 49- Selvaraj 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 Chan, 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, Purkins L, Kelleher J, Heatley RV. The effect of dietary supplementation with vitamins A, C, y, 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 Coli* 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- Meylani SN; Ribaya Mercado JD, Russell RM. Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte. *Am J Clin Nutr*;5:1275-80.
- 59- Lassar M; Yang WC. Cellular responses in pigs fed a vitamin E and selenium deficient diet. *J Anim Sci* 1991 4:1575-83.
- 60- Baisel WR. Future role of micronutrients on immune functions. *Ann N.Y Acad. Sci*;1990-587:267-74.
- 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;48:864-6.

- 63- Vyas D, Chandra RK. Functional implications of iron deficiency in: Stekel a ed. Iron nutrition in infancy and childhood. New York: Raven Press, 1984;45-59.
- 64- Ainley C; Cason J; Slavin BM; Wolstencroft RA. 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, Fisberg 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; (Suppl 319):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. *J Pediatr* 1978;93:52-5.
- 69- Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1978;93:52-5.
- 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* 1981;67:407-14.
- 72- Kottler 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 CO. Potential relevance in impaired histidine metabolism to the immunodeficiency in human protein-energy malnutrition. *Nutr Res* 1986;6:337-48.
- 74- Kielmann A.A. and McCord, C. Weight for age as an index of risk of death in children. *Lancet* 1978;1247.
- 75- Chandra R.K. Spleen hemolytic plaque forming cell response and generation of cytotoxic cells in genetically obese. *Internationa Archives of Allergy and applied Immunology* 1980 in press.

- 76- Librado Ortiz, Norma R. Capin, G. Zamacona. Hipersensibilidad celular en amibiasis. III efecto in vitro de la convalina A y de antígeno amibiano sobre leucocitos perifericos de pacientes con absceso hepático amibiano. *archivos de Investigación Médica* 1974;5:481-486.
- 77- Kotler DP; Tierney AR; Culpepper Morgan JA. Effect of home total perenteral nutrition on body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *JPEN J Paenter Enteral Nutr*;1990 14(5);454-8.
- 78- Williams Victoria J. Quintana Hernández V. Effects of the nutritional status of patients submitted to elective surgery. *Rev Gastroenterol Mex*; 1990;55(4):207-10.
- 79- Vill ML, Ferrario E, Bergamasco E; Bozzetti P. Reduced natural Killer cell activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. *Br J Cancer*; 1991;63(6):1010-4.
- 80- Comisión de seguimiento de los acuerdos establecidos en la cumbre Mundial en favor de la influencia. Secretaría de Gobernación. México y la cumbre mundial en favor de la infancia. junio 1991. 1-114.
- 81- TATSUYA Ishiguro, MD, Ichibei, MD, Hideo Sakaguchi MT. Serum Alpha-Fetoprotein Subfractions in Patients With Primary Hepatoma or Hepatic Metastasis of Gastric Cancer. *Cancer*, January 1, vol. 55:156-159. 1985.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**