

11262
15

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACION DEL PROGRAMA DE MAESTRIAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD.



ASOCIACION ENTRE ANOREXIA INDUCIDA POR INFECCION Y NIVELES SERICOS DE INTERLEUCINA UNO BETA (IL 1- β), FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α) Y DE LEPTINA EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO CON NEUMONIA.

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
QUE PRESENTA:
PEDRO ALBERTO GARCIA ZUÑIGA

TUTORA:
DRA. MARDIA GUADALUPE LOPEZ ALARCON

MEXICO, D.F.

MARZO, 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

PAGINACIÓN DISCONTINUA

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**ASOCIACION ENTRE ANOREXIA INDUCIDA POR INFECCION Y NIVELES
SERICOS DE INTERLEUCINA UNO BETA (IL 1- β),
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α) Y DE LEPTINA
EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO CON NEUMONIA.**

Tutora:

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas •
UNAM a difundir en formato electrónico e impr
contenido de mi trabajo de tesis.

NOMBRE:

*Pedro Alberto
García Zúñiga*

FECHA:

13 - Febrero - 2003

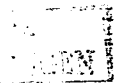
FIRMA:

Tesista:

Dr. Pedro Alberto García Zúñiga

Sitio de Realización del Estudio:

Unidad de Investigación en Nutrición Humana del Hospital de Pediatría del
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Hospital Dr. Gaudencio González Garza del
Centro Médico Nacional La Raza y
Hospital de Gineco-Pediatría N° 3-A del
Instituto Mexicano del Seguro Social.



H

Agradecimientos

A la Dra. Mardía G. López Alarcón

*Por su invaluable amistad
y su apoyo incondicional,
por compartir su inquietud científica conmigo y
guiarme en el campo de la investigación.*

Al Dr. Salvador Villalpando Hernández

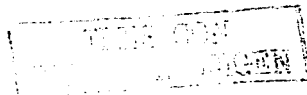
*Por favorecer mi desarrollo compartiéndome
la experiencia de su equipo de investigación,
con gran respeto y admiración por su liderazgo.*

*A la Dra. Enriqueta Sumano Acendaño
y al Dr. Fernando Mendoza Morfín*

*Por promover mi incursión
en el mundo de la investigación.*

A Lulú B., Bety, Vicki, Lulú M. y Elena

*Por su amistad y solidaridad
en el trabajo de campo clínico y de laboratorio.*



A Lupita, Bárbara, Martha, Irene, Elisa y al Dr. Homero

*Por compartir pacientemente
sus conocimientos y
favorecer mi desarrollo
en técnicas de laboratorio.*

*A todo el personal de la Unidad de Investigación en Nutrición
Por su apoyo técnico para la realización de este trabajo.*

*A las Autoridades del Cuerpo de Gobierno
y a los compañeros de los Servicios
de Urgencias de Pediatría,
de Neumología Pediátrica,
del Laboratorio Clínico,
de Nutrición y Dietología
del Hospital Dr. Gaudencio González Garza
del Centro Médico La Raza y
del Servicio de Broncopediatría
del Hospital de Gineco-Pediatría N° 3-A
del I.M.S.S.*

*Por su apoyo incondicional
en la captación, seguimiento y estudio
de los pacientes incluidos en este trabajo.*

Al Dr. José Luis Matamoros Tapia

*Por su invaluable amistad y
apoyo en mi desarrollo
en las áreas de la investigación
y la educación en salud.*



*A los niños que participaron
en este estudio y a sus padres.*

*Por su colaboración y
contribución al desarrollo del conocimiento
relacionado con el estado nutricional
e inmunológico durante las infecciones.*

A mis Papás

*Por infundirme valores
que han contribuido a los éxitos en mi vida.
Con amor y respeto.*

*A las Familias
Bonilla Ramírez y Vargas Bonilla.*

*Por su cariño, apoyo, tolerancia y amistad
en los momentos más difíciles de esta empresa.*

Al CONACYT

*Por aportar el financiamiento N° 29238-M1
para la realización de este trabajo
y por incluirme en el Programa de Becas-Crédito.*



*Dedico esta Tesis
A MIS AMORES*

A Cari

*Gracias por tu comprensión infinita
en todos los momentos intensos de mi vida
y por permitirme volar en libertad
para alcanzar esta meta.
Con todo mi amor y
admiración profunda por tu constancia.*

A Karen

*Gracias por impulsarme hasta el fin a mantenerme
en el camino de la superación
y por permitirme ser un humilde guía en el tuyo.
Con todo mi amor y
admiración profunda por tu alegría de vivir.*



INDICE

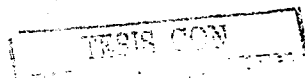
	Pág.
AGRADECIMIENTOS	II
INDICE	VI
INDICE DE CUADROS	IX
INDICE DE FIGURAS	XI
INDICE DE ANEXOS	XI
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	5
3.1. INFECCIÓN.	5
3.2. NEUMONIAS.	6
3.2.1. Epidemiología y Prevalencia.	6
3.2.2. Etiología.	7
3.2.3. Fisiopatología.	9
3.2.4. Cuadro clínico.	13
3.2.5. Diagnóstico.	13
3.3. RESPUESTA INFLAMATORIA DE FASE AGUDA.	16
3.3.1. Liberación de mediadores químicos y activación de macrófagos.	17
3.3.2. Liberación de citocinas.	19
3.4. CITOCINAS.	20
3.4.1. Descripción general de las citocinas.	20
3.4.2. Características de la IL-1 β .	22

3.4.3. Características del factor de necrosis tumoral (TNF).	24
3.4.4. Cambios metabólicos por citocinas durante las infecciones.	26
3.4.4.1. Alteraciones en el apetito.	26
3.4.4.2. Cambios en el metabolismo de la glucosa, las proteínas y los lípidos.	28
3.4.4.3. Los cambios en los minerales.	30
3.4.4.4. Alteraciones hormonales.	31
3.4.5. Infecciones en niños alimentados al seno materno.	33
3.5. CITOCINAS INFLAMATORIAS Y LIBERACIÓN DE LEPTINA.	35
3.5.1. Características de la leptina.	35
3.5.2. Patrón de leptina durante las infecciones.	37
3.6. MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA ANOREXIA INDUCIDA POR INFECCIÓN.	39
3.7. INGESTA DE ENERGÍA.	42
3.7.1. Requerimientos de energía.	42
3.7.1.1. Ingesta energética de niños alimentados con leche humana.	43
3.7.1.2. Autorregulación de la ingesta de energía en niños.	45
3.7.2. Ingesta energética durante las enfermedades infecciosas.	49
3.7.2.1. Factores asociados con la reducción de la ingesta energética.	50
3.7.2.1.1. Escenario de los estudios.	50
3.7.2.1.2. Fiebre.	54
3.7.2.1.3. Gravedad de la enfermedad.	55

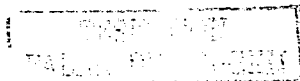
3.7.2.1.4. Patógenos causales.	57
3.7.2.1.5. Alimentación con leche humana y anorexia inducida por enfermedad.	59
4. JUSTIFICACIÓN	63
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	64
6. OBJETIVOS.	65
7. HIPOTESIS.	66
8. MATERIAL Y METODOS.	67
8.1. Diseño.	67
8.2. Procedimiento.	67
8.3. Universo de estudio.	68
8.4. Criterios de Selección.	69
8.5. Tamaño de la muestra.	69
8.6. Variables de estudio.	71
8.7. Metodología.	73
8.8. Análisis Estadístico	76
8.9. Aspectos Éticos.	76
9. RESULTADOS.	77
10. DISCUSION.	94
11. CONCLUSIONES.	97
12. BIBLIOGRAFIA.	98
13. FIGURAS	118
14. ANEXOS	120

INDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1.	
Características generales de los niños hospitalizados con neumonía.	77
Cuadro N° 2.	
Variables clínicas asociadas con la gravedad del padecimiento en niños hospitalizados con neumonía.	79
Cuadro N° 3.	
Patrón de consumo de energía en una muestra de niños hospitalizados con neumonía.	80
Cuadro N° 4.	
Patrón de consumo de alimentos en una muestra de niños hospitalizados con neumonía.	81
Cuadro N° 5.	
Concentraciones séricas de citocinas y leptina en niños con neumonía.	82
Cuadro N° 6.	
Análisis univariado entre las concentraciones séricas de leptina en la fase de convalecencia y algunos indicadores del estado nutricional.	83
Cuadro N° 7.	
Asociación entre la ingestión de energía y las concentraciones séricas de citocinas en un grupo de niños hospitalizados con neumonía de acuerdo a la proteína C reactiva.	85



Cuadro N° 8.	
Indicadores del estado nutricional en niños menores de un año con neumonía en la fase aguda y de salud.	86
Cuadro N° 9.	
Patrón de consumo de energía en una muestra de niños hospitalizados con neumonía.	87
Cuadro N° 10.	
Concentraciones séricas de citocinas y leptina en niños con neumonía.	88
Cuadro N° 11.	
Características generales de los niños hospitalizados con neumonía.	89
Cuadro N° 12.	
Variables clínicas asociadas con la gravedad del padecimiento en niños hospitalizados con neumonía.	90
Cuadro N° 13.	
Patrón de consumo de energía en una muestra de niños hospitalizados con neumonía, ajustada por peso corporal.	91
Cuadro N° 14.	
Cambio en las concentraciones séricas de citocinas y leptina en niños con neumonía estratificados por tipo de alimentación.	93



INDICE DE FIGURAS.

Figura N° 1.	
Diferencia en la elevación de las concentraciones séricas de IL-1 β (ng/L) según resultado de la PCR (0 = Negativa, 1 = Positiva) en niños con neumonía.	118
Figura N° 2.	
Diferencia en la elevación de las concentraciones séricas de TNF α (ng/L) según resultado de PCR (0 = Negativa, 1 = Positiva) en niños con neumonía.	118
Figura N° 3.	
Diferencia en la elevación de las concentraciones séricas de Leptina (ng/L) según resultado de PCR (0 = Negativa, 1 = Positiva) en niños con neumonía.	119

INDICE DE ANEXOS.

ANEXO A.	
ENCUESTA	120
ANEXO B.	
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS DEL PACIENTE	122
ANEXO C.	
HOJA DE REGISTRO DE LA PRUEBA DE PESAJE	126
ANEXO D.	
HOJA DE CONCENTRADO DEL CONSUMO DE ALIMENTOS.	127

1. RESUMEN

Título: Asociación entre anorexia inducida por infección y niveles séricos de IL-1 β , TNF- α y de Leptina en niños menores de un año con neumonía.

Justificación: Estudios en animales sugieren que la disminución del apetito que se presenta en las infecciones está mediada por IL-1 β y TNF α . Recientemente se reportó que la leptina, involucrada en la regulación del apetito, se eleva en relación directa al incremento de IL-1 β y TNF α . No se sabe si estos mecanismos están presentes en niños lactantes que presentan neumonía.

Objetivo: Analizar el consumo de energía y las concentraciones de IL-1 β , TNF α y leptina durante y después de un episodio de neumonía en lactantes menores.

Métodos: En un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, se siguieron 26 niños hospitalizados con neumonía en los que se midió la ingestión diaria de energía por el método de pesaje desde el ingreso hasta el egreso. Se determinaron concentraciones de IL-1 β , TNF α y leptina por ELISA y RIA respectivamente al ingreso y egreso del hospital. La energía, citocinas y leptina se evaluaron 3 semanas después del egreso. En el análisis estadístico se realizaron prueba de t pareada, t de Student y regresión múltiple.

Resultados: Se encontró una reducción en la ingestión de energía de 22 a 34% ($p = 0.01$). Esta disminución se asoció con la elevación de la IL-1 β y el TNF α ($R^2 = 0.64$, $p = 0.001$). La leptina no se relacionó ni con la elevación de citocinas ni con la respuesta anoréxica.

Conclusión: La anorexia que se presenta en los niños durante las infecciones se asocia directamente con las concentraciones de IL-1 β y TNF α . El papel de la leptina como mediador de esta respuesta anoréxica deberá ser investigado con otro tipo de diseño en el que se controle por el estado de nutrición y el tipo de alimentación.

2. INTRODUCCIÓN.

En los países en desarrollo las infecciones de vías respiratorias agudas determinan una mortalidad importante. De cuatro millones quinientos mil muertes que ocurren por año entre la población pediátrica el setenta por ciento se asocian a neumonía (1). En México en 1999 la neumonía e influenza ocuparon el 8º lugar entre las principales causas de mortalidad general, con 14,068 defunciones y una tasa de 14.3/100,000 habitantes (2) y el 3er. lugar de las causas de mortalidad infantil con 3,117 defunciones y una tasa de 112.6/100,000 nacidos vivos (3). Además de las altas tasas de mortalidad, las infecciones agudas pueden conducir al individuo a un deterioro importante de su estado de nutrición, especialmente a los niños. Los efectos de las infecciones sobre el estado de nutrición son secundarios al efecto catabólico de la infección per se, y a la anorexia que se presenta durante las infecciones.

Durante las infecciones además de la fiebre, la disminución en el consumo de alimentos es una de las manifestaciones más comunes, esta situación ha sido referida con el término de anorexia inducida por infección, y se considera como una conducta sistemáticamente organizada con el fin de eliminar al agente patógeno(4). Durante un evento infeccioso la respuesta de defensa se inicia por una reacción inflamatoria aguda que está encaminada a limitar la agresión del agente causal. Posteriormente, el sistema inmunológico interviene para protección contra ataques futuros al conferir memoria inmunológica (4,5). En la respuesta inflamatoria aguda hay interacción entre los antígenos bacterianos y mediadores químicos del huésped como las citocinas, las cuales a su vez desencadenan una serie de cambios metabólicos entre los que se incluyen un

aumento en el catabolismo de las proteínas musculares, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, así como alteraciones en la producción de algunas hormonas como la insulina y el cortisol. Las citocinas liberadas, especialmente la Interleucina 1- β (IL-1 β) y el Factor de Necrosis Tumoral (FNT- α) son los responsables de la mayoría de los cambios metabólicos mencionados (6-14).

Tanto la IL-1 β como el FNT- α interactúan con diferentes mediadores que podrían determinar la presencia de anorexia durante la infección, pero los mecanismos por los que estas citocinas actúan no están dilucidados. La acción de estas citocinas se ha vinculado con la liberación de leptina, hormona reguladora de las reservas de energía. Esta evidencia proviene de estudios en los que se midió la liberación de la leptina en hámsters y ratas después de la aplicación de lipopolisacárido (LPS), IL-1 y/o FNT- α (15,16). Los resultados de estos estudios informan que las concentraciones plasmáticas de leptina se elevan después del reto a niveles comparables a los obtenidos después de la ingesta de alimentos y produce secundariamente una disminución de la ingesta alimentaria, sugiriendo que estas citocinas son capaces de estimular la liberación de dicha hormona y por lo tanto inhibir el apetito (15,16).

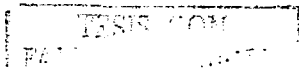
En este estudio nos propusimos analizar la magnitud de la disminución de la ingesta energética y su asociación con la liberación de IL-1 β , FNT- α y leptina durante un proceso infeccioso. Para este propósito seguimos una muestra de niños menores de un año hospitalizados por neumonía desde su ingreso hasta tres semanas después del egreso hospitalario.

3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

3.1 INFECCION.

En las últimas décadas, el mayor conocimiento de la enfermedad, la implementación de medidas preventivas y la organización de los recursos de salud en los países desarrollados han abatido las tasas de mortalidad. La tendencia mundial de las tasas de mortalidad infantil por infecciones de vías respiratorias también es a disminuir. Así por ejemplo en Finlandia la mortalidad infantil disminuyó de 16/1,000 nacidos vivos en 1968 a 5 en 1982 (17), en los Estados Unidos de Norteamérica disminuyó de 29/1,000 nacidos vivos en 1950 a 7 en 1996 (18). En México, de una mortalidad de 40/1,000 nacidos vivos registrados en 1980 disminuyó a 16 en 1997 (19). A pesar de la disminución en las tasas generales de mortalidad, las infecciones de vías respiratorias, específicamente neumonía o bronconeumonía, continúan estando presentes en todo el mundo como causa de mortalidad. En los países en vías de desarrollo estos padecimientos fueron responsables de cuatro millones quinientos mil muertes por año lo que representa el 30% de todas las muertes en la infancia, (1) En México en 1997, la neumonía e influenza ocuparon el 7º lugar entre las principales causas de mortalidad general con 19,867 defunciones y una tasa de 21/100,000 habitantes (2) y el 3er. lugar de las causas de mortalidad infantil con 5,375 defunciones y una tasa de 199.2/ 100,000 nacidos vivos, situándose por arriba de las infecciones gastrointestinales (3).

Estas cifras resultan de gran trascendencia, por lo que es necesario conocer las características inherentes en la respuesta ante la infección. El



desequilibrio entre la tríada ecológica: hospedero, agente y medio ambiente a favor del agente es determinante para la génesis de la enfermedad. Una vez rebasados dichos mecanismos de defensa la infección estará presente y de acuerdo a su evolución natural puede adquirir diferentes estadios de gravedad e incluso llevar al individuo hasta la muerte.

3.2. NEUMONIAS.

Se conoce como neumonia o bronconeumonía a una enfermedad de etiología múltiple, las más de las veces bacteriana o viral, de rápida evolución que cursa con una respuesta inflamatoria del parénquima pulmonar que lleva a un cuadro clínico en el que se incluye fiebre, tos y grados variables de dificultad respiratoria que de no atenderse puede poner en peligro la vida del paciente.

3.2.1. Epidemiología y prevalencia.

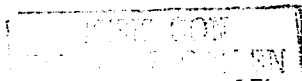
La mortalidad infantil es un valioso indicador de las condiciones de salud prevalentes en una comunidad ya que refleja la participación de los factores asistenciales, económicos, culturales y educativos determinantes del bienestar de una nación, esta tasa se define como el número de fallecimientos en menores de un año por mil nacidos vivos. (18) Las tasas de mortalidad infantil han venido disminuyendo en las últimas décadas a nivel mundial al mejorar las posibilidades de desarrollo económico, social y cultural de la mayoría de los países a nivel mundial. (17,19-21), la neumonia e influenza representa la mayor parte de las muertes debidas a enfermedades infecciosas en lo que va del siglo por los menos en los Estados Unidos de Norteamérica (22). En los países industrializados la

incidencia anual de neumonías es de 3-4% en comparación con 10-20% en los países en vías de desarrollo en donde corresponden a 3.6 millones de las defunciones en niños menores de 5 años, (23) por lo que las infecciones han permanecido dentro de las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil en los mismos. Nuestro país no es la excepción y en las estadísticas de mortalidad ocupa la 3a. causa con 5,375 defunciones y una tasa de 199.2/100,000 nacidos vivos en 1997 y la disminución en la tasa de mortalidad general de 1980 con respecto a 1997 disminuyó de 6.5 a 4.6/1,000 habitantes en base a proyecciones del CEPS de 1980 a 1989 y del CONAPO de 1990 a 1997, la tasa de mortalidad infantil por mil nacidos vivos registrados en el mismo período disminuyó de 39.9 a 14.5 (24).

La neumonía afecta por igual a niños que niñas. La presencia de neumonía en los niños menores de un año de edad se presenta de manera independiente o asociada a otras enfermedades como son diarrea, septicemia, insuficiencia renal aguda, enfermedad de reflujo gastroesofágico, etc., (25-27). Puede ser adquirida en la comunidad o intrahospitalaria, en esta última asociada a maniobras invasivas de vías aéreas por el estado crítico de los pacientes (28), con una prevalencia de hasta 75% en recién nacidos (29) y 74% en menores de un año (30).

3.2.2. Etiología.

La causa más frecuente de neumonía suele ser la de origen infeccioso por bacterias, virus, parásitos y hongos. De acuerdo a un estudio publicado por García-Ramos E y cols., la de más alto porcentaje es la de causa bacteriana y no



la viral como se ha reportado en diferentes estudios. En este trabajo se estudiaron 531 niños menores de un año de los cuales 66.4% tuvieron bronconeumonía siendo los más susceptibles los menores de un año. Entre estos se logró aislar al microorganismo en 357 casos, siendo 35% de bacterias en cultivo puro, 11.6% sólo virus y 23.2% infecciones mixtas por virus y bacterias (30). En otro estudio, Heiskanen-Kosma T et al, encontraron que de 201 pacientes menores de 15 años, se encontró evidencia serológica en 133 (66%) de los pacientes con neumonía, diagnosticándose infección bacteriana en 102 (51%) de los casos y viral en 51 (25%) (31).

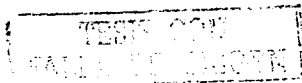
Las bacterias más frecuentemente asociadas a neumonía son en primer término el *Streptococcus pneumoniae* que se asocia desde un 11 hasta un 70% de los casos, seguido del *Haemophilus influenzae* y el *Staphylococcus aureus* (30-32). En relación a los virus en nuestro medio García Ramos E y cols encontraron los adenovirus en 98/124 (79%), los parainfluenza en 19/124 (15%), el virus sincicial respiratorio (VSR) en 4/124 (3%), los picornavirus 2/124 (1.6%) y el influenza 1/124 (0.08%) (30). A diferencia tanto de Tirado y cols. que también en nuestro medio encontraron al VSR como el agente patógeno más frecuente en niños menores de un año con neumonía (25.6%), encontrando ambos subtipos de éste con una predominancia del subtipo A (33), como de Berman que encontró más frecuentemente al VSR en 15-20%, los virus *parainfluenza* 7-10% y finalmente los *influenza* A y B y los *adenovirus* en 2-4% (1) y tanto del estudio de Heiskanen-Kosma T et al, mostró al VSR en 21% de los casos 43/201, en cuanto a infecciones mixtas por bacterias solo 29 (16%), mixtas virales 2 (1%) y virales-bacterianas 20 (10%) (31).

García-Ramos encontró infecciones mixtas por virus y bacterias en 83/357 cultivos positivos, siendo la más frecuente la asociación *adenovirus-H. Influenzae* (30) y Berman en el 26% de los pacientes infectados con VSR detectó que tuvieron bacteremia con *H. influenzae* o *S. pneumoniae* (1).

Por otra parte, dentro de los factores de riesgo asociados a la neumonía tenemos al bajo peso al nacimiento, la desnutrición, la falta de alimentación al seno materno, la deficiencia de vitamina A y zinc, a las características inmunológicas del huésped, enfermedades subyacentes, tabaquismo de los padres, la escolaridad y el estrato socioeconómico bajos, esquema incompleto de vacunación, paridad elevada, el hacinamiento, la época del año. (1,30,32,34).

3.2.3. Fisiopatología.

Es importante comprender los mecanismos a través de los cuáles los microorganismos logran vencer las barreras naturales de defensa del huésped, especialmente para lo cual tener una visión clara de la respuesta inflamatoria en general ayudará, en particular cuando se trata de la respuesta provocada por bacterias Gram positivas y negativas que estimulan una respuesta diferente y quizá de ahí también las diferencias en la severidad de la gravedad (35-37). Las bacterias pueden entrar al pulmón por la vía aérea, por aspiración del contenido de las vías respiratorias altas o del tubo digestivo, por vía hematogena incluida la vía transplacentaria y por contigüidad. Normalmente el organismo tiene mecanismos de defensa íntegros que le permiten contrarrestar la agresión por los



agentes patógenos. Sin embargo, es el momento en que están afectados dichos mecanismos que se empieza a gestar la enfermedad.

Los mecanismos de defensa normales incluyen desde la estructura anatómica de las vías respiratorias con reducción gradual de su diámetro y protección simultánea contra la entrada de partículas a través de los reflejos de estornudo, tusígeno y de deglución, la expulsión de los microorganismos por la producción de moco y el movimiento ciliar del epitelio respiratorio, así como la presencia de macrófagos alveolares que fagocitan los microorganismos que llegan a filtrarse hasta éstos, la neutralización de bacterias por sustancias locales y sistémicas inmunes específicas y no específicas como el surfactante, el complemento, las opsoninas, la fibronectina, la IgA secretoria e IgG, los ácidos grasos libres, la lisozima y las proteínas de unión al hierro con actividad microbicida y finalmente el transporte de partículas del pulmón a través del sistema linfático.

Al verse afectados los mecanismos normales de defensa, es decir, cuando hay factores que favorecen la disminución de los movimientos ciliares del epitelio respiratorio, la hiperviscosidad de las secreciones, reflejo tusígeno alterado, IgA secretora insuficiente o la lesión directa del epitelio respiratorio, por la acción de agentes físicos, químicos o biológicos, como en el caso de infecciones virales preexistentes, todas estas circunstancias pueden determinar la presencia de inflamación local, daño al parénquima pulmonar y liberación de sustancias quimiotácticas que promoverán la estimulación de macrófagos, los cuáles una vez activados liberarán IL-1 y FNT.

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN

Estas citocinas con efecto pleiotrópico y de acción autócrina, parácrina y endócrina determinarán a su vez la activación de la inmunidad humoral y celular, y en consecuencia inactivarán microorganismos intracelulares a través de la fagocitosis, promoviendo una mayor liberación de enzimas líticas y sustancias citotóxicas que aumentarán tanto la agresión al tejido pulmonar, como la inflamación y el compromiso de la función pulmonar por incremento de secreciones, el acumulo de detritus celulares y el edema del parénquima pulmonar que terminarán interfiriendo con la hematosis y originando hipoxia, que al perpetuarse llevará a cambios en el equilibrio hidro-electrolítico y ácido base, comprometiendo otros órganos y sistemas.

Esta suma de eventos y la evolución del proceso infeccioso e inflamatorio con la liberación de citocinas contribuyen a la instalación de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual si está determinado por un proceso infeccioso constituirá una septicemia. Si no hay un control oportuno de este proceso, la evolución natural será a un síndrome de falla orgánica múltiple que llevará finalmente a la muerte. De aquí la importancia de detectar oportunamente la presencia de signos y síntomas que traducen la instalación de un proceso infeccioso de vías respiratorias bajas e iniciar con oportunidad el tratamiento antimicrobiano específico. (37-40).

La neumonía causada por *S. pneumoniae* inicia como una inflamación aguda e hiperemia de la mucosa respiratoria inferior, exudado de líquido de edema, depósito de fibrina e infiltración por leucocitos polimorfonucleares (hepatización roja), seguida de depósito de fibrina y actividad de macrófagos (hepatización blanca). Los exudados en los alvéolos son digeridos enzimáticamente y

TRON CON
RIGEN

absorbidos o removidos por la tos; cuando se resuelve el cuadro, la morfología y fisiología pulmonar vuelven a lo normal. En contraste cuando la neumonía es causada por *S. aureus* o *Klebsiella pneumoniae*, la destrucción del tejido y formación de pequeños y múltiples abscesos es frecuente.

En función de la vía de entrada de los microorganismos podemos clasificar la neumonía en:

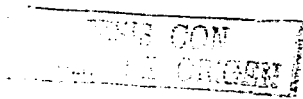
Neumonía primaria cuando se presenta sin evidencia de deficiencia inmunológica y es producida por microorganismos altamente patógenos cuya vía de entrada fue las vías aéreas.

Neumonía secundaria es la presencia de infección pulmonar como consecuencia de la afectación de los mecanismos de defensa del huésped.

Neumonía hematógena cuando en presencia de un foco infeccioso primario extrapulmonar se originan émbolos sépticos o bacteremia que permiten la llegada de los microorganismos por vía hematógena.

Neumonía por aspiración es aquella neumonía que se presenta por aspiración del contenido alimentario o gástrico, de secreciones y bacterias provenientes de las vías aéreas superiores y/o del tubo digestivo. Este mecanismo puede ser el involucrado en la neumonía en recién nacidos por aspiración de material contaminado en el canal del parto.

Considerando si la infección es producida por agentes microbianos encontrados habitualmente en el medio ambiente donde convive el huésped se considera **neumonía de adquisición comunitaria** y si es producida por flora microbiana propia de alguna institución hospitalaria se considera de **neumonía de adquisición nosocomial o intrahospitalaria**. (38).



3.2.4. Cuadro clínico.

Las manifestaciones clínicas iniciales consisten en un síndrome infeccioso caracterizado por síntomas generales como fiebre, ataque al estado general, hipoactividad, astenia, disminución o pérdida del apetito, vómito, pérdida de peso, a los cuáles se suma la presencia de taquipnea, tos seca o productiva, dolor torácico, expectoración y dificultad respiratoria en grados variables, y que puede o no ir acompañada de cianosis. A la exploración física podrán recabarse síntomas y signos de síndromes pleuropulmonares de condensación, rarefacción, atelectasia, de derrame pleural o mixtos y la presencia de estertores broncoalveolares. Si la evolución es tórpida puede progresar a hipoxemia, desequilibrio hidro-electrolítico y ácido-base que comprometerán el funcionamiento de otros órganos o sistemas y originarán insuficiencia cardíaca o renal, además como ya se dijo la evolución del proceso infeccioso e inflamatorio conducirán al individuo a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, septicemia, teniendo como complicaciones ileo paralítico, coagulación intravascular diseminada y la posibilidad de falla orgánica múltiple y finalmente la muerte (38-40).

3.2.5. Diagnóstico.

El diagnóstico de una neumonía es fundamentalmente clínico basándose en la integración de un síndrome infeccioso, y del síndrome pleuropulmonar específico que se manifieste, pero además deberá apoyarse mediante estudios paraclínicos básicos y diagnóstico radiológico y/o microbiológico.

Entre las pruebas de laboratorio auxiliares puede contarse con una biometría hemática para determinación de leucocitos y diferencial, en la que de

tratarse de una infección bacteriana apreciaremos leucocitosis mayor de 15,000 /mm3 con predominio de segmentados neutrófilos y bandas si es muy importante la infección; puede ser de utilidad la velocidad de sedimentación globular que en caso de infecciones está aumentada, así como los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva.

Se ha documentado que la realización de una placa simple de tórax puede apoyar suficientemente la impresión clínica, en su caso es deseable que las proyecciones en que se tome sean la posteroanterior y lateral para ubicar que segmentos y lóbulos pulmonares están comprometidos. Ninguna imagen es patognomónica pero de acuerdo a la distribución del infiltrado puede considerarse como neumonía cuando está circunscrita a un segmento o lóbulo, bronconeumonía cuando se distribuye de manera homogénea o difusa en uno o ambos pulmones y la neumonía intersticial la cual se caracteriza por aumento en la trama broncovascular con datos de atrapamiento aéreo como puede ser horizontalización de los arcos costales, abatimientos de hemidiafragmas y/o herniamiento del parénquima pulmonar entre los espacios intercostales. Las imágenes de radiopacidad lobar o segmentaria pudieran corresponder a infecciones por *S. pneumoniae* y *H. Influenzae* tipo b; la presencia de infiltrado difuso bilateral en "copos" o "parches", neumatoceles o una combinación de neumotórax y empiema son muy sugestivas de infección por *S. aureus* (38-40).

El diagnóstico microbiológico es difícil de establecerse, el porcentaje de hemocultivos positivos es bajo (5-10%). Los cultivos de expectoración son difíciles de obtener en niños y no son de mucha utilidad, ya que pueden contaminarse con microorganismos de las vías respiratorias superiores. Los

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

cultivos de estas muestras preferentemente deben ser cuantitativos (se considera positivo si se encuentran más de 105 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/ml o a la que desarrolla cultivo puro).

En caso de derrame pleural, la aspiración del líquido pleural, constituye una buena fuente para el aislamiento bacteriológico y la tinción de Gramm ayuda a identificar el patógeno de que se trata, dado que normalmente no se deben observar. Solo en pacientes con enfermedad progresiva o sin respuesta al tratamiento y en pacientes inmunocomprometidos se reserva la utilización de punción pulmonar percutánea, la técnica de aspiración selectiva con broncoscopio de doble lumen, la aspiración transtraqueal y la biopsia pulmonar a cielo abierto pues además de ser procedimientos altamente invasivos no muestran utilidad práctica en la mayoría de los casos de neumonía. La utilización de métodos de aglutinación en látex, contraimmunoelectroforesis y coagulación para detección de antígenos bacterianos es limitada. Para infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis* deberán utilizarse métodos de aislamiento o identificación específicos, entre los que hoy en día se cuentan técnicas de biología molecular con alta sensibilidad y especificidad como puede ser la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sus diferentes variantes.

Hoy en día está reconocido y aceptado internacionalmente que para el diagnóstico de neumonía en niños es suficiente con el criterio clínico y radiológico, dado que en niños menores de cinco años es difícil obtener material de la expectoración y aún en los adolescentes cuando se obtiene muestras de esputo es posible que haya contaminación con flora común de las vías aéreas superiores (41,42), aunque a través de los métodos de estudio y tratamiento invasivos como puede

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

ser la broncoscopia flexible se puede obtener líquidos de lavado de vías respiratorias bajas este procedimiento sólo se reserva para aquéllos casos con diagnóstico incierto, sin respuestas al tratamiento establecido, con enfermedades subyacentes o inmunodeprimidos (43,44).

3.3. RESPUESTA INFLAMATORIA DE FASE AGUDA.

La respuesta inmediata de carácter protector iniciada por la exposición a algún agente lesivo de naturaleza química, física o biológica es la inflamación, cuyo objetivo es defendernos de la causa de lesión celular o tisular inicial, de las consecuencias de la misma y de la eliminación del detritus celular final; su característica predominante y de mayor especificidad es el aumento de la permeabilidad vascular por la contracción de las células endoteliales en respuesta al estímulo de mediadores químicos como la IL-1 β y el FNT- α , entre otros. Este aumento de permeabilidad permite la salida de líquido, proteínas y elementos celulares de la sangre del espacio intravascular al espacio intersticial, con el fin de favorecer la migración de leucocitos al sitio de lesión, donde éstos se acumulan, se organizan e interactúan con otros elementos celulares para reparar el daño, después ocurrirá la marginación, el rodamiento y la adhesión leucocitarias, transmigración o diapédesis a través del endotelio y finalmente emigración hacia un estímulo quimiotáctico en los tejidos intersticiales. Los leucocitos emigran en los tejidos hasta alcanzar la zona de lesión a través de la quimiotaxis, determinada por una gran variedad de sustancias exógenas y endógenas que pueden favorecerla. Entre las primeras encontramos los productos bacterianos, como los

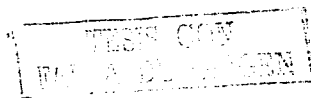
TESIS CON
NO ORIGEN

péptidos que poseen un aminoácido N-formil-metionina y los de naturaleza lipídica. Entre los factores quimiotácticos endógenos se encuentra el sistema del complemento, especialmente la fracción C5a, los productos de la vía de la lipoxigenasa, principalmente el leucotrieno B4 (LTB4) y las citocinas, en particular las de la familia de la Interleucina 8 (IL-8). (5,45).

La Interleucina 1- β (IL-1 β) y el Factor de Necrosis Tumoral- α (FNT- α) liberados durante la respuesta de fase aguda por los macrófagos activados inducen la expresión de E-selectina que alcanza un nivel máximo después de 4 a 6 horas y es mediador de la adhesión de los neutrófilos. Estas citocinas también aumentan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 presentes en niveles bajos en el endotelio. Una vez que los leucocitos llegan al sitio de la lesión, la fijación de los agentes quimiotácticos a receptores específicos situados en la membrana celular del leucocito da lugar a la activación de la fosfolipasa C que a su vez produce la liberación de calcio, factor que desencadena el ensamblaje de los elementos celulares responsables del movimiento de la célula. Los factores quimiotácticos además de estimular la locomoción, inducen otras respuestas en los leucocitos que se conocen comúnmente como activación leucocitaria, entre dichas respuestas está la producción de metabolitos del ácido araquidónico (AA) a partir de los fosfolípidos debido a la activación de la fosfolipasa A2, la degranulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo (5,46,47).

3.3.1. Liberación de mediadores químicos, activación de macrófagos.

La respuesta inflamatoria de fase aguda que se inicia para el control de un microorganismo, necesiándose para su génesis la liberación de mediadores

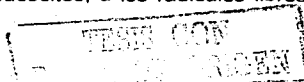


químicos que la promuevan, unos se encuentran dentro de las células o son sintetizados *de novo* y también los podemos encontrar en el plasma. Los sistemas plasmáticos más importantes son los del complemento y la activación del factor XII de la coagulación o de Hageman. Los intracelulares están preformados, es decir, en forma de precursores que deberán ser activados a través de reacciones proteolíticas para adquirir sus propiedades biológicas.

Aquellos que se derivan de las células se encuentran habitualmente almacenados en gránulos intracelulares como es el caso de la histamina en las células cebadas, las que realizan su actividad biológica uniéndose a los receptores de membrana de las células diana, aunque también tienen actividad enzimática directa a través de las proteasas lisosomales o producen una lesión de tipo oxidativo originando metabolitos del oxígeno.

Ya sea liberados por la célula o activados, la acción de la mayoría de los mediadores dura breve tiempo pues rápidamente son degradados, inactivados, barridos o inhibidos por otros sistemas. La estimulación de un mediador químico puede estimular la liberación de otros mediadores en la célula diana, que actúan como segundos mediadores con respuesta similar o contraria a sus inductores, al mismo tiempo pueden actuar sobre diferentes tipos de células diana y su efecto puede variar de un tipo celular a otro.

Entre los mediadores podemos citar las aminas vasoactivas (histamina y serotonina), las proteasas plasmáticas (sistemas del complemento, de las cininas y el de la coagulación), los metabolitos del ácido araquidónico (AA) (eicosanoides: prostaglandinas, leucotrienos), el factor activador de plaquetas, al óxido nítrico, los constituyentes lisosómicos de los leucocitos, a los radicales libres derivados del



oxígeno, las citocinas y otros mediadores como los factores de crecimiento y los neuropéptidos (5,46-49).

3.3.2. Liberación de citocinas.

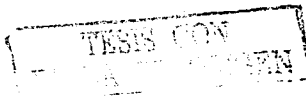
Las citocinas son polipéptidos producidos por diferentes tipos celulares, predominantemente linfocitos y macrófagos activados, su acción es la modulación de la función de otros tipos celulares induciendo efectos que median tanto la respuesta inmunitaria como la inflamatoria. Las principales citocinas que participan en esta última respuesta son la IL-1, el FNT (α y β) y la familia de la IL-6. La IL-1 β y el FNT- α son secretados por macrófagos activados, el FNT- β por células T activadas y la IL-1 también por otros muchos tipos celulares. La IL-1 β y el FNT- α comparten muchas propiedades biológicas principalmente en los cambios metabólicos que se presentan durante la infección. Su secreción se puede estimular por acción de endotoxinas, inmunocomplejos, toxinas, lesiones físicas y diversos procesos inflamatorios. Sus acciones más importantes en la inflamación son los efectos a que dan lugar sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, así como la inducción de reacciones sistémicas de fase aguda. En el endotelio inducen una gama de modificaciones reguladas principalmente al nivel de transcripción genética que se denomina en conjunto activación endotelial. Tienen la capacidad de inducir la síntesis de moléculas de adhesión endotelial, de otras citocinas, de factores de crecimiento, de eicosanoides y de óxido nítrico y también incrementan la capacidad de trombogénesis de la superficie del endotelio. El FNT- α da lugar además a la agregación y cebamiento de los neutrófilos lo que

potencia las respuestas de estas células frente a otros mediadores y a la liberación de enzimas proteolíticas por las células mesenquimatosas, contribuyendo por tanto a la lesión tisular. La IL-1 β , el FNT- α y la IL-6 inducen las respuestas de fase aguda sistémicas que acompañan a las infecciones y los traumatismos e incluyen la fiebre, la inducción del sueño de ondas lentas, la liberación de neutrófilos hacia la circulación, la liberación de hormona corticotropa y corticosteroides y en particular con respecto al FNT los efectos hemodinámicos del shock séptico como son la hipotensión, la disminución de la resistencia vascular, el aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución del pH en la sangre (47-51).

3.4. CITOCINAS.

3.4.1. Descripción general de las citocinas.

En la década de los años 1970s, se acumularon evidencia de que algunas moléculas activas, semejantes a las inmunoglobulinas producidas por las células del sistema inmune estaban involucradas en el sistema de comunicación intercelular. Estas sustancias fueron las citocinas (35). La palabra citocina es un término común para muchas familias de factores de crecimiento y diferenciación que incluyen las linfoquinas, interleucinas, los factores estimuladores de colonias, factores de necrosis tumoral e Interferon. Estas citocinas pueden ser producidas y secretadas prácticamente por cualquier tipo de células, aunque citocinas específicas tienden a ser producidas predominantemente por uno o unos pocos



tipos de células. En general, las citocinas son activas biológicamente en concentraciones muy pequeñas, y quizá tienen propiedades similares o compartidas. Están involucradas en el desencadenamiento y regulación de las respuestas inmunes y en la comunicación del sistema inmuno - neuro - endócrino. Su actividad es iniciada por la unión a receptores específicos y citocinas individuales quizá influyan la liberación de otras. Tal es el caso de la IL-1, IL-6 y el TNF (52).

Las citocinas son nombradas de acuerdo a su función asociada. Por ejemplo, las citocinas utilizadas por los leucocitos para comunicarse entre ellos se denominan interleucinas. Éstas han sido numeradas como se han ido descubriendo (Interleucina-1, Interleucina-2, etc.). Esta familia de citocinas realiza varias funciones, principalmente en la activación y proliferación de las células inmunes. Los factores estimuladores de colonias (CSF) promueven el crecimiento y la expansión de las células progenitoras, son nombrados de acuerdo al tipo de células que estimulan, tales como los granulocitos, en cuyo caso se denomina, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), los macrófagos y entonces se nombra factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) y si estimula granulocitos y macrófagos será factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El Interferon fue el primero caracterizado por su habilidad para interferir con la replicación viral en células infectadas. El Interferon- α y el Interferon- β son producidos principalmente por macrófagos y fibroblastos infectados por virus, el Interferon- γ es producido por linfocitos-T y células asesinas naturales (NKC). Esta ayuda regula las respuestas inmunes por

la estimulación de las células inmunes e influencia sobre las clases de anticuerpos que son secretados por las células B. Finalmente, los factores de necrosis tumoral (TNF), como su nombre lo indica, fueron los primeros caracterizados por su habilidad para destruir ciertos tipos de tumores. Sin embargo, se descubrió subsecuentemente que las funciones de los TNF son aquéllas especialmente más generalizadas del TNF- α . Las células en los sitios de inflamación liberan esta familia de citocinas tempranamente con las IL-1 y la IL-6. Estas tres citocinas, por ejemplo IL-1, IL-6 y TNF, son las responsables del malestar general y los cambios metabólicos que acompañan las respuestas inflamatorias agudas, pero únicamente la IL-1 y el TNF han sido relacionados a la anorexia inducida por infección (AII) (8,53).

3.4.2. Características de la IL-1 β .

La IL-1 se refiere a una familia de proteínas que son liberadas por los macrófagos y una variedad de otras células consecutivo a la fagocitosis o a la estimulación por complejos inmunes. Dos proteínas han sido caracterizadas, la IL-1 α y la IL-1 β . En humanos, estas dos proteínas son sintetizadas como precursores de 31 kDa. Estos precursores de 31 kDa son procesados a formas maduras de 17.5 kDa de la IL-1 α y la IL-1 β , respectivamente. La mayoría de la IL-1 α permanece intracelularmente y, luego entonces, probablemente es responsable de fenómenos regulatorios autócrinos o parácrinos. En contraste, la mayoría de la IL-1 β es secretada, por lo que quizá esté involucrada en fenómenos regulatorios sistémicos y hormonales (54). Al momento actual han sido

LIBRERIA CON

identificados dos distintos receptores de membrana celular para IL-1, con una porción extracelular, una región transmembrana y una porción citoplásmica. Un gran receptor de 80 kDa que está altamente glucosilado, y uno más pequeño de 67 kDa cuyas funciones están todavía por determinarse y que quizá surjan a través de la proteólisis de el receptor más grande (55). Tanto la Interleucina 1α y la 1β se unen a ambos receptores con afinidad semejante. Los receptores hipotalámicos para estas proteínas tienen mucho mayor afinidad para la IL- 1β (56). En suma, cuando la IL- 1α y β son liberadas, un receptor soluble de la IL-1 también es liberado. Esta receptor de IL-1 actúa como un antagonista (IL-1ra). Su función principal es regular la magnitud de las respuestas que son desencadenadas por la la IL- 1α y β , especialmente en inflamaciones crónicas. No hay todavía un consenso sobre la identidad de segundos mensajeros de la familia de la IL-1. El AMP-cíclico ha sido mencionado por algunos autores, pero estos hallazgos no se han reportado consistentemente. En otros laboratorios se ha reportado también el papel de segundo mensajero para el diacilglicerol (DAG) (57).

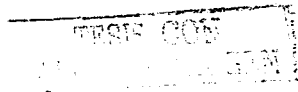
La secreción de la IL- 1α y β puede ser desencadenada por endotoxinas bacterianas y otras citocinas tales como el TNF. A causa de su habilidad para producir fiebre durante la respuesta inflamatoria la IL- 1β fue previamente conocida como "pirógeno endógeno". Hay evidencia importante de que el efecto termogénico y la caquexia neuroendocrina que son inducidas por la IL- 1β están afectadas por el sistema nervioso central. Esto fue sugerido primero por algunos experimentos que mostraron que inyecciones de bajas dosis de IL-1 provocaron la

misma respuesta como la que se despierta únicamente por altas dosis inyectadas periféricamente (58). La IL-1 β parece ejercer muchos de sus efectos vía la liberación de factor liberador de corticotropina, IL-1 α , sin embargo, no requiere de este neuropéptido (59). El papel de la IL-1 β sobre el apetito durante las infecciones también parece ser mediado neuro-endocrinológicamente (60).

También la IL-1 β parece responsable de muchas alteraciones de las proteínas, carbohidratos, lípidos, minerales y hormonas que se presentan durante las infecciones.

3.4.3. Características del factor de necrosis tumoral (TNF).

El TNF también se relaciona a la familia de las citocinas que son liberadas por las células del sistema inmune. El TNF α es producido principalmente por los macrófagos activados, pero también quizá sea producido por las células endoteliales y adiposas. El TNF β , en turno, es únicamente producido por los linfocitos, específicamente por las células-T. El TNF α es sintetizado inicialmente como un péptido de 233 aminoácidos y procesado a la forma madura de 156 aminoácidos de 17 kDa. Tiene un 30% de homología con el TNF β . Ambos se unen al mismo receptor. La familia del TNF tiene actividades pleiotrópicas. Consistente con este hallazgo, los receptores de TNF son expresados sobre las membranas de virtualmente todos los tipos de células somáticas donde canalizan las señales al citoplasma y al núcleo, y se inician alteraciones profundas en los estados metabólicos y programas transcripcionales de las células sensibles al TNF. Hasta el momento, se han identificado dos formas de receptores de TNF,



una proteína de 80 kDa, v. Gr. TR80, y una proteína receptor de 60 kDa, el TR60. La mayoría de las células humanas expresa ambos receptores, pero la frecuencia con que se forman complejos que involucran la proteína receptor de 80 kDa es mucho más alta que la que incluye la proteína receptor de 60 kDa (61). No obstante, sin tener en cuenta la unión que ocurre, una multitud de respuestas fisiológicas resultan cuando tanto en $TNF\alpha$ o el $TNF\beta$ se unen a su receptor. Esto es explicado por una serie de diversos mecanismos de señales de transducción post-receptor.

De esta manera, la familia del TNF despierta múltiples actividades biológicas. Esta heterogeneidad es producida por una diversificación de las vías de señales de transducción postreceptor. Cuando el TNF se une a los receptores de membrana TR80 o TR60, un sistema completo de segundos mensajeros quizá sea activado. Por ejemplo, una activación de las proteínas G por el TNF ha sido descrita. Cuando las proteínas G son activadas por el TNF, las células endoteliales sufren un incremento rápido en la permeabilidad (62). Por medio de la activación de esta proteína G, el TNF induce la activación de la fosfolipasa A2 (PLA) en diferentes tipos celulares. La PLA es responsable de los incrementos en la síntesis de eicosanoides (63). El ligando de TNF quizá sea internalizado. Esta afirmación proviene de un estudio que mostró que la inyección directa del TNF dentro de las células blanco produce actividad citotóxica (64). El TNF también se ha encontrado que induce la producción de AMPc, que en su oportunidad provoca la activación de la proteincinasas A y C. Estas proteincinasas pueden activar al NF- κ B, al factor transcriptor de TNF (65). El TNF también activa una fosfolipasa

específica de fosfatidilcolina que produce diacilglicerol. El conocimiento de estos segundos y terceros mensajeros de la acción del TNF probablemente explique como la familia del TNF evoca el notable rango de efectos pleiotrópicos. El efecto del TNF sobre el apetito durante las infecciones también parece estar mediado a nivel del sistema nervioso central, y parece requerir de la activación de la PLA y secundariamente la formación de eicosanoides (60).

3.4.4. Cambios metabólicos por citocinas durante las infecciones.

Durante la respuesta de fase aguda los cambios que ocurren más frecuentemente son anorexia, incremento del gasto energético en reposo, de la temperatura corporal, la gluconeogénesis y la oxidación de la glucosa. Se promueve la síntesis hepática de ácidos grasos, se inducen las proteínas de fase aguda, y la distribución de ácidos grasos y el metabolismo de los minerales está alterado. Los mediadores de estos cambios son las citocinas, principalmente Interleucina 1, Interleucina 6, Factor de Necrosis Tumoral e Interferon. Algunos son efectos directos que son disparados por las citocinas unidas a sus receptores. Otros son despertados por la liberación de hormonas tales como CRH, ACTH, el cortisol, la insulina y el glucagón (66)

3.4.4.1. Alteraciones en el apetito.

La anorexia es un de los efectos nutricionales más importantes de la respuesta de fase aguda. La reducción de la ingesta de alimento puede ser secundaria a fiebre, a distensión abdominal, al vómito, al dolor o a los efectos directos de la infección. Las enfermedades infecciosas respiratorias también

RECIBIDO
10 JUN 1981

producen anorexia, aun cuando el daño a las membranas mucosas o los síntomas que están más comúnmente asociados con infecciones gastrointestinales no ocurren (67). Se ha demostrado que una reducción en la ingesta de alimento se produce durante la respuesta de fase aguda independientemente de la fiebre. Esta idea se apoya en estudios en animales en los cuales las respuestas inflamatorias fueron inducidas ya sea por infección (lipopolisacárido) o por agentes químicos (trinitrobenzeno). La disminución en la ingesta fue observada en ambos grupos de tratamiento (68).

Como con otros cambios metabólicos, el efecto de la infección sobre la conducta de alimentación ha sido atribuida a la liberación de citocinas, específicamente la IL-1 y el TNF. La inyección directa de IL-1 α y β o endotoxina intraperitoneal, intravenosamente, o directamente dentro del cerebro reduce significativamente la ingesta de alimento en ratas en ayuno y luego re-alimentadas (69). La misma respuesta fue observada después de la administración central de TNF- α (70). Más tarde, se mostró que la inyección intracerebroventricular de IL-1 y de TNF produce una disminución en la ingesta de alimento, y sinérgicamente sobrerregula la expresión del TNF- α RNAm (71). Más recientemente se informó que, la IL-1 o el TNF administrados periféricamente indujeron la producción de leptina en hámsters y secundariamente una disminución de la ingesta alimentaria (72).

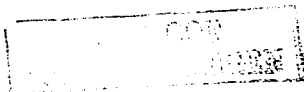
Los estudios en humanos son menos consistentes. Aunque algunos otros no han mostrado los efectos del LPS sobre el incremento en la leptina plasmática (73), algunos han reportado una relación positiva entre las dosis administradas de

1 TESIS CON
DATE DE ABRIL 1994

IL-1 y leptina sérica (74). La colecistocinina (CCK) plasmática también ha sido relacionada con los incrementos de IL-1. En otros estudios, un inhibidor de la CCK fue administrado a un grupo de ratas antes de administrarles IL-1 y un grupo separado recibió únicamente IL-1. El grupo de ratas que no recibió el inhibidor redujo su ingesta de alimento en un 40%; una disminución del 20% fue observada en el grupo tratado con el inhibidor de CCK (75). Por lo que, hay evidencia sustancial de que la IL-1 y el FNT liberados durante la respuesta de fase aguda produce anorexia, tanto directa o indirectamente vía otras hormonas cuya liberación es estimulada por otras citocinas.

3.4.4.2. Cambios en el metabolismo de la glucosa, las proteínas y los lípidos.

Durante la respuesta de fase aguda la utilización de toda la glucosa corporal esta elevada. La utilización de glucosa es del 68%, un quinto de este porcentaje es debido al más alto gasto de glucosa por el músculo esquelético (76). Tanto, la IL-1 β como el TNF a inducen hipoglucemia por el aumento en la tasa de transporte de glucosa de los compartimentos vascular, gasto periférico y utilización celular. La utilización es independiente de la elevación de los niveles de insulina. Esto es apoyado por observaciones en que el transporte de glucosa dependiente de TNF no requiere ni de la síntesis de transportadores de glucosa nuevos ni su concentración en las membranas celulares (77). Otra alteración en el metabolismo de la glucosa es una tasa elevada de gluconeogénesis. La síntesis



hepática elevada de glucosa es posible por el gasto de aminoácidos que son liberados del músculo durante las fases iniciales de la respuesta inmune.

La disminución proteica corporal neta y el anabolismo hepático ocurre durante la respuesta inflamatoria, cambios que han sido caracterizados muy bien. La infección causa un aumento marcado en las pérdidas netas de nitrógeno. Los aminoácidos son liberados del músculo esquelético en cantidades elevadas. Esta liberación sigue a los elevados niveles de Calcio (Ca^{++}) intracelular que en turno inducen la degradación de las proteínas lisosomales. La proteólisis muscular provee aminoácidos al hígado para la producción de los reactantes de fase aguda, la glucosa, la expansión clonal y la secreción de inmunoglobulinas, y la síntesis elevada de proteínas reguladoras (78). Sin embargo, no todas estas respuestas son los efectos directos de citocinas proinflamatorias. La infusión de TNF y de IL-1 en ratas sanas indujo gasto proteico muscular (79,80), pero de estudios in vitro, ni el TNF ni la IL-1 parecen inducir proteólisis muscular significativa (81). Aunque, otras sustancias tales como los glucocorticoides son requeridos aparentemente para inducir los cambios en el metabolismo de las proteínas que son observados in vivo (78).

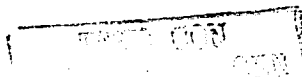
Ineficiencias en el uso de los aminoácidos liberados para la síntesis de proteínas y la gluconeogénesis conducen al incremento en la excreción urinaria de nitrógeno y a un balance negativo de nitrógeno neto. Las pérdidas de nitrógeno corporal varían en magnitud en relación a la severidad y duración de las infecciones. Si las infecciones son prolongadas o llegan a ser subagudas, las pérdidas de nitrógeno también se produzcan de los tejidos viscerales (82).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El metabolismo de los lípidos también está alterado durante la respuesta de fase aguda. Aunque los efectos catabólicos de la infección sobre el tejido adiposo quizá sea explicada por una disminución en la ingesta de alimento, hay evidencia de que las citocinas tienen un efecto directo sobre la hipertrigliceridemia observada durante las infecciones. Primero, una disminución en la actividad de la lipoproteinlipasas es producida por el TNF. El TNF disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa en los adipositos por la supresión de la síntesis de proteínas, pero tiene poco efecto sobre la tasa de degradación de la enzima (83). Sin embargo, la actividad de la lipoprotein lipasa hepática se incrementa. Consecuentemente, la síntesis de lipoproteínas y de ácidos grasos se eleva. El FNT α inhibe la expresión del glicerol-fosfato-sintetasa, y la síntesis de colesterol hepático se incrementa a causa de su efecto positivo sobre la 3-hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa (66). La IL-1 recombinante también ha sido demostrado que reduce la actividad de la lipoprotein lipasa en los adipositos (83). El efecto neto de estos cambios es un incremento en la utilización de lípidos.

3.4.4.3. Los cambios en los minerales.

Durante la respuesta de fase aguda ocurren disminuciones en las concentraciones de zinc plasmático (84) y aumento en las concentraciones del cobre plasmático. Estos cambios son inducidos directamente por la IL-1, al estimular la síntesis de metalotioneína citosólica hepática. Esta proteína liga 7 átomos de zinc por molécula. Lo que resulta en disminución de los niveles séricos



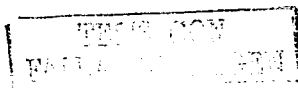
de zinc. El incremento en los niveles de cobre está explicado por un incremento plasmático de la proteína ligadora de cobre, la ceruloplasmina (85).

La hipofeemia también ocurre durante la respuesta de fase aguda debido a la síntesis elevada de apolactoferrina. La lactoferrina remueve al hierro de la circulación. El gasto hepático de hierro está mediado por la citocinas IL-1b (86) y el TNF-a (87). El TNF también inhibe la proliferación de células precursoras hematopoyéticas. Esto resulta en una disminución de la masa de eritrocitos y una hemoglobina total menor durante las infecciones (88).

La respuesta inflamatoria también promueve la resorción de hueso vía la acción de la IL-1. La síntesis de osteocalcina y fosfatasa alcalina son inhibidas por el TNF. El resultado neto es la hipercalcemia. Otros nutrientes tales como los elementos intracelulares el magnesio, el potasio y el fósforo también son perdidos durante las infecciones, como lo son las vitaminas antioxidantes. La utilización de estos elementos inorgánicos está elevada para atenuar los efectos de los radicales libres producidos durante el estallido respiratorio que ocurre durante la respuesta de fase aguda.

3.4.4.4. Alteraciones hormonales.

Algunas citocinas, particularmente la IL-1, IL-6 y el TNF, estimulan la liberación de hormonas neuroendocrinas y neuropéptidos. Estas hormonas median muchas de las acciones metabólicas de las citocinas y también retroalimentan para inhibir la síntesis de citocinas. Su liberación, en respuesta al aumento de los niveles de citocinas, cuenta para las vías de comunicación entre los sistemas inmune y neuroendocrino. Por ejemplo, el TNF α y la IL-1 β son

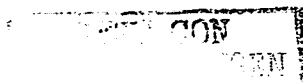


potentes estimuladores de ACTH. La ACTH estimula la liberación de glucocorticoides y estos, en turno, inhiben la liberación de IL-1 β y el TNF- α (89,90).

La disminución de tiroxina ha sido reportada también. Esto es un resultado de la inhibición directa de la IL-1 sobre la síntesis en la hipófisis de hormona estimuladora de tiroxina y de la liberación de tiroglobulina en la glándula tiroides(91). En ratas, se observo letargia y somnolencia después de la inyección de IL-21 y el TNF. Paradójicamente, los incrementos en el consumo de oxígeno y en la tasa metabólica también son observados. Estos efectos quizá inhibidos por pretratamiento con ciclooxigenasa o un antagonista β -adrenérgico (propranolol) (92).

El TNF y la IL-1 elevan las concentraciones circulantes de insulina durante la respuesta aguda. La magnitud de la elevación de insulina es dependiente de los niveles de ambas citocinas. Bajas concentraciones de la IL-1 elevan las concentraciones de insulina y altas dosis disminuyen su liberación (93). En estudios experimentales, una dosis alta de IL-1 disminuye la liberación de insulina y fue tóxica para las células de los islotes de Langerhans(94).

Recientemente, otras hormonas tales como la CCK (75) y la leptina (73,74)han sido estudiadas durante la respuesta inflamatoria. Estos estudios fueron motivados por observaciones de que algunas hormonas están aumentadas por el LPS o las citocinas IL-1 α y β y el TNF α .

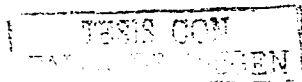


3.4.5. Infecciones en niños alimentados al seno materno.

Hoy es ampliamente aceptado que la alimentación al seno materno protege al niño contra infecciones (95). La protección, conferida por la leche humana es debida principalmente a varios agentes reconocidos como anti-inflamatorios protectores (96). Sin embargo, la leche humana tanto protege a los niños contra las infecciones y como que atenúa su gravedad cuando ocurren éstas. Por ejemplo, en un estudio conducido por Victora y colaboradores en Brasil se encontró que las tasas de mortalidad fueron significativamente más altas en niños quienes no recibieron leche humana(97). En otro estudio, más recientemente publicado se documentó que los niños alimentados al seno materno experimentaron episodios más cortos de diarrea y de infecciones respiratorias agudas que alimentados con fórmula comercial (34).

El impacto de la alimentación al seno materno sobre la anorexia asociada con episodios infecciosos no ha sido documentada. Algunas evidencias sugiere que los niños alimentados al seno materno son menos propensos a la anorexia durante enfermedades infecciosas (98,99).

Brevemente, en un estudio efectuado en un ambiente de hospital, los niños destetados experimentaron mayor anorexia que la que presentaron aquellos que todavía recibían leche humana (98). En un estudio basado en comunidad, los niños con diarrea dejaron de comer alimentos sólidos, pero el consumo de leche humana no cambió (99). Sin embargo, ambos estudios presentan diseños débiles que hacen su interpretación difícil. En estudios más recientemente publicados, se documentó que existían niveles circulantes elevados de IL-1 y de TNA- α en niños

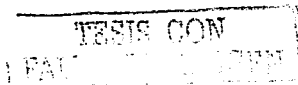


con infecciones agudas de las vías respiratorias bajas (37), infecciones adenovirales (100), y meningitis bacteriana (101). La elevación en estas citocinas fue encontrada en aproximadamente la mitad de los niños y las elevaciones fueron positivamente relacionada a la severidad de la enfermedad. Desafortunadamente, en estos artículos la ingesta de alimento no fue medida, ni tampoco el consumo de ninguna cantidad de leche humana documentada.

En resumen, algunos cambios metabólicos ocurren durante la respuesta inflamatoria. La mayoría de estos cambios son mediados por la liberación de citocinas pro-inflamatorias. La anorexia inducida por infecciones (AI) parece también estar mediada por tales citocinas, pero los mecanismos que subyacen a la disminución en el apetito no están bien establecidos.

La anorexia y otras respuestas de fase aguda tienen costos nutricionales significativos. Los altos niveles de nutrientes son gastados, perdidos o destruidos en respuesta a la infección. La magnitud de estas pérdidas nutricionales queda para ser determinada completamente en niños.

Los niños alimentados al seno materno están en menor riesgo de enfermedades infecciosas. Los episodios infecciosos de estos niños, cuando ocurren también parecen ser menos severos. Aunque, se espera que tanto la anorexia o la respuesta de fase aguda a la infección quizá esté disminuida en los niños alimentados al seno materno comparado a aquellos alimentados con fórmula.



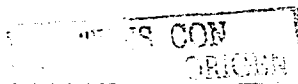
3.5. CITOCINAS INFLAMATORIAS Y LIBERACIÓN DE LEPTINA.

Se ha reportado recientemente que citocinas pro-inflamatorias IL-1 y el TNF estimulan la liberación de leptina (16,72,74). A partir de estudios en animales y en humanos. Se reportaron también, nuevos hallazgos de que la leptina estimula la liberación de IL-1. Esto sugiere un papel regulador para la leptina en las respuestas neuro-inmunes.

3.5.1. Características de la leptina.

El término leptina, proviene de la palabra griega leptos que significa "delgado" (102). Es aplicada a un péptido de 167 aminoácidos producido por el tejido adiposo. Su función principal parece ser transmitir la información al cerebro sobre el tamaño de las reservas de energía. Esta proteína, primero identificada en los ratones, también activa centros hipotalámicos que regulan la ingesta y el gasto de energía (103). La ausencia de leptina produce los ratones obesos (*ob/ob*). La obesidad, hiperletargia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipotermia e infertilidad caracterizan esta cepa de ratones (102). La leptina humana es 84% homóloga a la proteína del ratón. La ausencia de leptina es una causa muy rara de obesidad en los humanos. Parece que la obesidad en los humanos quizá sea un estado de resistencia a la leptina (104). El porcentaje de leptina libre es más alto en los individuos obesos que en los delgados. Los niveles plasmáticos de leptina están relacionados estrechamente con la grasa corporal en ambos, los humanos y los roedores (105).

El receptor de la leptina es un miembro de la familia de receptores de citocinas (106). Se han identificado dos formas de el receptor, una forma corta



(Ra) y una forma larga (Rb) (107). La forma larga de el receptor ha sido identificada en varias regiones del cerebro, incluyendo el hipotálamo ventromedial (VMH) (108) y en los tejidos periféricos, por ejemplo el páncreas y el hígado (109). Por lo tanto, esta forma larga del receptor parece estar involucrada directamente en las funciones que regulan la conducta alimentaria y el balance de energía.

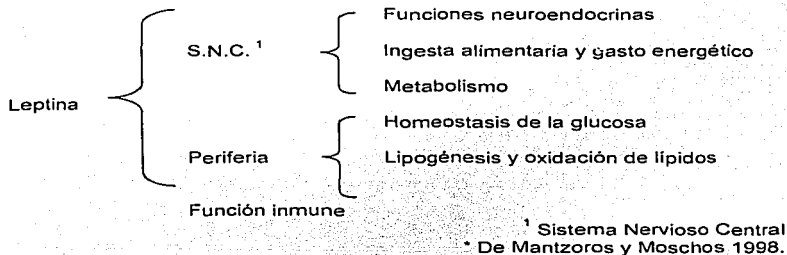


Figura 1. Representación esquemática de las vías de señalización de la leptina*.

Hay un dimorfismo sexual en los niveles de leptina. Después del ajuste para la masa grasa, los niveles de leptina son más altos en las mujeres que en los hombres, y está elevado por los estrógenos. A diferencia de lo que ocurre en roedores, los niveles de leptina no cambian en los humanos después de una carga de glucosa o de alimentos mezclados (110). Sin embargo, la producción de leptina muestra un ritmo circadiano tanto en roedores como en los humanos. En los humanos las concentraciones más altas ocurren entre la media noche y las horas tempranas de la mañana y los niveles más bajos entre la noche y la media tarde (111). El ritmo circadiano de la leptina no ha sido estudiado en niños. Los niveles de leptina están correlacionados con otras hormonas tales como la insulina

y los glucocorticoides, (112,113) y con algunas citocinas tales como el TNF y la IL-1 que regulan positivamente la expresión de RNAm de leptina (72).

3.5.2. Patrón de leptina durante las infecciones.

Dado que la leptina es la hormona que regula las reservas de energía corporal por supuestas modulaciones del apetito y del gasto energético, la reducción del consumo de energía que se presenta durante la enfermedad quizá inducido por un aumento de la leptina secundariamente a la liberación de citocinas.

Esta hipótesis ha sido planteada. Un grupo de hámsteres fue asignado aleatoriamente para recibir inyección de solución salina o de lipopolisacárido (LPS). Ambos grupos de animales, los tratados con solución salina y con LPS, también fueron asignados aleatoriamente para ayuno o alimentación ad libitum. Después de 24 horas, los animales fueron anestesiados y se obtuvo una muestra de tejido adiposo epididimal para determinar el RNAm de leptina. En las ratas con solución salina, la expresión de RNAm de leptina estuvo disminuida significativamente en los hámsteres en ayuno cuando se comparó con aquéllos alimentados ad libitum. En los animales tratados con LPS y ayuno, la expresión del RNAm de leptina fue equivalente a la de los animales alimentados tratados con solución salina. En otro grupo de hámsteres, se les inyectó LPS a dosis progresivamente aumentadas. Esto resultó en una elevación en la expresión de RNAm de leptina y disminución de la ingesta de alimento dependiente de la dosis. En el mismo estudio, otro grupo de hámsteres fue inyectado tanto con TNF, IL-1 o una combinación de ambos. Inyectados individualmente la IL-1 y el TNF

indujeron un grado parecido de anorexia, pero cuando ambas citocinas fueron dadas juntas el efecto fue sinérgico. Ocho horas después de la administración de las citocinas, la expresión del RNAm de la leptina estuvo elevado en el tejido adiposo epididimal de todos los animales cuando se comparo con los controles. El tratamiento con citocinas llevó a una elevación en los niveles séricos de leptina (72). Este es un experimento muy bien diseñado e implica revisión cuidadosa. Aunque hubo un efecto sinérgico significativo del TNF y de la IL-1 sobre el consumo de alimento, su efecto combinado no afectó la expresión de RNAm de leptina sinérgicamente. En otro experimento publicado un año más tarde, el LPS y algunas citocinas fueron inyectadas intraperitonealmente en ratones en ayuno. Los animales inyectados con IL-1 y TNF mostraron niveles significativamente más altos de leptina sérica. El incremento de leptina sérica estuvo asociado con el TNF, pero no con la IL-1, en una forma dependiente de la dosis (16). Desafortunadamente, el consumo de alimento no fue evaluado en este estudio. Más recientemente, la inyección de leptina tanto intraventricularmente en el cerebro como periféricamente fue reportado que incrementa la temperatura corporal y suprime el apetito en ratas. Esta intervención no tuvo efecto sobre las ratas *ob/ob* con un receptor para leptina defectuoso. Cuando a las ratas se les administró IL-1ra, la reducción de la ingesta alimentaria fue abolida (114).

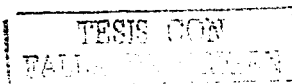
En los humanos, la leptina parece comportarse de manera diferente. Primero, los incrementos postprandiales en los niveles de leptina no han sido detectados como se ha demostrado claramente en animales. Segundo, la endotoxemia experimental falló para inducir concentraciones elevadas de leptina plasmática a pesar de las elevaciones en la fiebre, los leucocitos y la ACTH y el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cortisol séricos (73,115). Sin embargo, los niveles elevados de leptina sérica han sido reportados cuando las citocinas fueron administradas exógenamente. Janik et al., también encontró leptina sérica elevada después de la administración de IL-1 α a pacientes con cáncer(74). Tres grupos de pacientes recibieron 0.03, 0.1 o 0.3 μ g/kg de IL-1 α durante cinco días. Las elevaciones en la leptina sérica a las 24 horas estuvieron correlacionadas con la dosis administrada, pero los niveles de leptina regresaron a lo normal después del segundo día con la administración continua de IL-1 (74). En otro estudio, el TNF fue administrado durante 4 días a pacientes con tumores sólidos. El incremento de leptina fue detectado 12 horas después de la administración de TNF. Los niveles regresaron a la basal a las 24 horas. Tal patrón fue repetido diariamente durante los 4 días de tratamiento (116). En otro estudio, los niveles séricos de leptina fueron medidos cada 6 horas por 24 horas en 42 individuos con sepsis y choque séptico y en 20 sujetos controles antes de cirugía electiva. Los niveles de leptina en los pacientes sépticos fueron significativamente más altos (13.7 ng/ml) comparados con el grupo control (4.2 ng/ml). Las concentraciones de leptina estuvieron correlacionadas significativamente al RII de TNF y al IL-1ra (117). Ninguno de los estudios en humanos incluyó mediciones de ingesta de alimento.

3.6. MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA ANOREXIA INDUCIDA POR INFECCIÓN.

Hay evidencia sólida de estudios en animales y de estudios realizados en humanos con cáncer de que la anorexia inducida por enfermedad esta mediada



por la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF. Sin embargo, los mecanismos por los cuáles estas citocinas inducen una disminución en la ingesta de alimento no está bien comprendida. En un estudio preliminar realizado en los 80's (69) se inyectaron IL-1 recombinante o endotoxina de *Escherichia coli* periféricamente, a un grupo de ratas en diseño placebo controlado cruzado. Ambos grupos, el de IL-1 y el de endotoxina redujeron el consumo de alimento en la misma proporción (32%). Los autores concluyeron que la supresión de la ingesta de alimento durante las infecciones es, en parte, mediada por la liberación de IL-1. En un segundo estudio, este grupo también demostró que una reducción en la ingesta de alimento es inducida tanto por la IL-1 inyectada intraperitonealmente o directamente en el cerebro, sugiriendo que el sitio de acción de la IL-1 es intracerebroventricular. Nuevos hallazgos sugieren que las vías vagales aferentes están involucradas en la comunicación de la IL-1 periférica con el Sistema Nervioso Central (118,119).

Después, el mismo grupo y otros investigadores (75,120) ha demostrado que la disminución en la ingesta de alimento es atenuada si un inhibidor de la ciclooxigenasa tal como el ibuprofen es administrado previamente, sugiriendo que el efecto de la IL-1 en la conducta alimentaria está mediado por prostaglandinas. Al igual que con la IL-1, algunos informes también han descrito los efectos inhibitorios agudos del TNF sobre la ingesta alimentaria mediada por prostaglandinas (121,122).

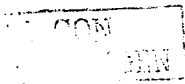
Un avance importante en el estudio de la anorexia inducida por enfermedad ha venido con el conocimiento de que algunas citocinas estimulan la liberación de hormonas neuroendocrinas y neuropéptidos, sirviendo como una vía de



comunicación bidireccional entre los sistemas inmune y neuroendocrino. Por ejemplo, Daun et al. reportaron que la colecistocinina (CCK) estaba involucrada en el mecanismo de la anorexia inducida por enfermedad dado que la reducción de la ingesta de alimento inducida por la inyección de IL-1 o LPS es atenuada con la administración de un inhibidor de la CCK en ratas (75). Más recientemente, fue reportado que el LPS, la IL-1 o el TNF inyectados a hámsteres también indujo la expresión de leptina, hormona involucrada en el control del apetito y las reservas de energía (72). En humanos, han sido reportados los mismo hallazgos. Tanto la IL-1 (74) o el TNF (116) estimularon la liberación de leptina en una modalidad dosis dependiente, pero las citocinas fueron administradas a pacientes con cáncer en dosis farmacológicas. También ha sido reportado que aunque el efecto de ambas citocinas, está mediado por prostaglandinas, la IL-1 despierta la liberación del factor liberador de corticotropina para ejercer su acción sobre el apetito, pero el TNF no (123,124). Por otro lado, ambos la IL-1 y el TNF inhiben la liberación del neuropéptido Y (125,126).

Una regulación fina entre la liberación de citocinas y otros mediadores o neuromoduladores tales como las prostaglandinas, la leptina, la CCK y el neuropéptido Y parecen ser necesarias. Otros factores tales como la respuesta vagal aferente y la de trastornos de la insulina y metabólicos quizá estén involucrados.

En resumen, las recomendaciones de energía para lactantes menores de un año de edad parecen estar más altas que los requerimientos actuales como se deduce de las observaciones del consumo de energía, el crecimiento y otras características metabólicas de los lactantes alimentados al seno materno. Los



lactantes sanos alimentados al seno materno parecen autorregular fisiológicamente la ingesta de energía, dado que sus ingestas son más bajas que la de aquellos niños alimentados con fórmula. Las evidencias sugieren que quizá ellos también sean capaces de regular la ingesta de energía más adecuadamente durante la enfermedad.

La anorexia inducida por la enfermedad parece estar asociada con la severidad de las infecciones, las cuales, a su vez, están asociadas con la magnitud de la respuesta inmune. Las sustancias liberadas durante la respuesta de fase aguda, las citocinas y las hormonas, entonces quizá actúen como reguladoras del consumo de energía durante la enfermedad.

3.7. INGESTA DE ENERGÍA.

3.7.1. Requerimientos de energía.

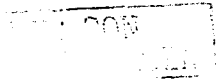
Los requerimientos estimados de energía de los lactantes han cambiado significativamente en los pasados 25 años. En 1973, las recomendaciones de ingesta de la OMS/FAO fueron de $120 \text{ kcal/kg}^{-1}/\text{d}^{-1}$ en la lactancia temprana y una disminución gradual a $96 \text{ kcal/kg}^{-1}/\text{d}^{-1}$ a los 6 meses. La discrepancia entre estas recomendaciones y el consumo de energía ad libitum de los lactantes sanos alimentados con leche humana sugirió que estas estimaciones fueran demasiado altas. En 1985 un informe de la OMS/FAO/ONU reexaminó las estimaciones de 1973 a la luz de nuevos datos y recomendaron una disminución del 10 al 15% en los requerimientos de energía estimados para lactantes entre 3 y 9 meses. Después, en 1989 el Consejo de Investigación Nacional de los Estados Unidos de

Norteamérica publicó sus nuevas recomendaciones, 108 kcal/kg⁻¹/d⁻¹ para lactantes de 0.5 a 6 meses de edad, y 98 kcal/kg⁻¹/ día para los de 6 a 12 meses.

La energía consumida por los lactantes alimentados con leche humana parecía estar bajo aquellas "estimaciones actualizadas" producidas en los inicios de los años 80's. Garza y Butte reportaron que la ingesta de energía se estabiliza a 75 kcal/kg⁻¹/d⁻¹ en lactantes alimentados al seno materno entre los 4 y los 7 meses de edad(127). Dewey y Lonnerdal reportaron ingestas de 85 kcal/kg⁻¹/d⁻¹ para este grupo de edad(128). En contraste, la ingesta de energía para lactantes alimentados con biberón a estas edades estaba reportada alrededor de 110 kcal/kg⁻¹/d⁻¹ por Butte et al. (129).

3.7.1.1. Ingesta energética de niños alimentados con leche humana.

De acuerdo aun estudio muy detallado realizado por Garza y Butte (127,130), la ingesta de energía de los lactantes alimentados al seno materno parecía regulada fisiológicamente. Esta afirmación se apoya en parte, sobre los resultados del crecimiento observado en un grupo de lactantes alimentados exclusivamente al seno materno, quienes recibieron alimentación mixta con sólidos después de los 4 meses de vida, y de otros estudios de gasto de energía de lactantes de 1 a 4 meses de edad alimentados exclusivamente al seno materno o con fórmula. En el primer estudio los niños fueron seguidos por 7 a 9 meses (127). La ingesta de leche fue medida mensualmente por 5 días consecutivos por el procedimiento de pesaje del cuarto mes hasta los 3 meses después de la introducción inicial de alimento sólido. La ingesta al seno materno disminuyó



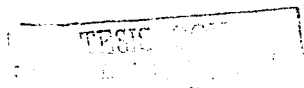
significativamente después de la adición de alimentos sólidos a la dieta de los lactantes. La disminución en la ingesta al seno materno fue progresiva y generalmente proporcional al incremento en las ingestas de energía de alimentos sólidos. Cuando se evalúa la adecuación de una dieta para lactantes, el crecimiento ha sido considerado una herramienta importante. Sin embargo, el patrón de crecimiento de los lactantes alimentados al seno materno se desvía negativamente de las referencias del NCHS que fueron construidas principalmente de estudios de lactantes alimentados con fórmula (131). Se ha argumentado que quizás los lactantes alimentados al seno materno no están encontrando sus requerimientos para crecer como para explicar la tendencia descendente. Sin embargo en el estudio de Garza y otros análisis subsecuentes de niños mayores (132), la tendencia descendente persistió cuando los sólidos fueron introducidos en la dieta de los lactantes, a pesar de libre disponibilidad de alimento. Además, en lugar de ser compensada, la ingesta energética de sólidos pareció desplazar a la del seno materno.

En otros estudios realizados por el mismo autor, algunos parámetros metabólicos fueron evaluados en los lactantes alimentados al seno materno y con fórmula. A pesar de las ingestas de energía similares en los meses postnatales tempranos, los lactantes alimentados al seno materno tuvieron gasto energético total más bajo; temperaturas rectales medias más bajas, frecuencias cardíacas medias de 24 horas más bajas, y tasas de gasto de energía más bajas que los lactantes alimentados con biberón (130). Estas características metabólicas y de crecimiento sugieren que algo en la leche humana que no ha sido encontrado en las fórmulas influyen en el metabolismo y regulación energéticas en el lactante

destinatario. En este punto es importante notar que la leche humana contiene una serie de componentes no nutricionales tales como factores de crecimiento, citocinas, nucleótidos y hormonas que parecen contar para estas y otras diferencias entre los lactantes alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula (133).

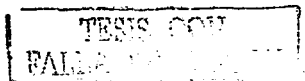
3.7.1.2. Autorregulación de la ingesta de energía en niños.

Se ha discutido por 30 años que los lactantes regulan su ingesta energética. Hace 27 años, Bárbara Hall (134) propuso la hipótesis de que los niños alimentados al seno materno regulaban su ingesta energética a través de la percepción de cambios en la composición de la leche en cada tetada. Su teoría estuvo basada en la observación de que cuando los lactantes dejaban de comer, había todavía leche en la mama. También observó que si un lactante no quería continuar succionando, podría alimentarse vigorosamente de nuevo cambiando la alimentación a la otra mama. Ella pensó que a los lactantes les gustaba la leche aguada y cuando se convertía en más densa, como ocurría al final de la tetada, los lactantes detenían su alimentación. Una observación importante en esta teoría es que los lactantes alimentados con fórmula no serían capaces de regular sus ingestas dado que no hay cambios en la composición de las fórmulas. En el mismo año, un experimento fue realizado para analizar tal regulación. Un grupo de lactantes nacidos pequeños para la edad gestacional fueron estudiados a los dos meses. Fueron asignados aleatoriamente para recibir tanto leche humana extraída o leche de vaca industrializada. No hubo diferencia en el patrón de crecimiento de ambos grupos (135). Sin embargo, tres consideraciones son



necesarias. Primero, los cambios en la composición de la leche humana no ocurrió dado que los lactantes estuvieron recibiendo leche humana extraída. Segundo, ambos grupos de lactantes fueron pequeños para la edad por lo tanto, ambos tuvieron la necesidad de recuperación y las diferencias, si hubiera, podrían ser imperceptibles. Tercero, es posible que el crecimiento de los lactantes alimentados con leche humana fuera más eficiente que el de los alimentados con leche de vaca (esto es que con menos leche crecieran similarmente), pero esto no pudo ser observado hasta que la ingesta de alimento no fue medida. Estas cuestiones fueron planteadas en un estudio comparable (136). Un grupo de lactantes quienes nacieron pequeños o grandes para la edad gestacional fueron estudiados a los dos meses de edad. El volumen de la ingesta de leche y el crecimiento fueron evaluados y comparados entre lactantes alimentados al seno materno y alimentados artificialmente. Los lactantes pequeños para la fecha consumieron más leche y ganaron más peso que los lactantes grandes para la fecha. Esta tendencia para revertir hacia la mediana tendió a ser más rápida en los lactantes alimentados al seno materno que en los alimentados con biberón. Sin embargo, este estudio tiene ciertas limitaciones importantes. Las diferencias en la ingesta de energía y el crecimiento entre los grupos por tipo de alimentación no fueron significativas. Además, la ingesta de energía en lactantes alimentados al seno materno fue determinada con el procedimiento de pesaje, mientras que en los lactantes alimentados con biberón fue estimado por recordatorio de 24 horas.

La hipótesis de que los lactantes alimentados al seno materno regulan su energía fue también evaluada recientemente (137). Estos autores se enfocaron en la capacidad de las madres de producir más leche, los lactantes consumirían



más energía y, como una consecuencia, crecerían mejor. Lactantes bien nutridos, nacidos a término, fueron reclutados entre las 6 y 21 semanas de vida. Durante dos semanas, las madres extrajeron por lo menos 100 g/día de leche del seno materno después de haber alimentado a sus hijos al seno materno como siempre. La ingesta de leche materna y la producción de ésta fue evaluada al inicio en una determinación basal, durante la fase de extracción láctea y dos semanas después de la extracción. Aunque los lactantes aumentaron la ingesta de leche en respuesta a la producción aumentada de leche (oferta - suministro), cerca de la mitad de ellos regresaron a las ingestas de leche basales después de 1-2 semanas, a pesar de los altos volúmenes de leche que estuvieron todavía siendo producidos por sus madres. Los autores concluyen que los montos de energía consumida por los lactantes dependen de la demanda de los lactantes en lugar de la producción materna. Garza y colaboradores (138) encontraron en su estudio que los lactantes alimentados al seno materno regulan la ingesta de energía diferente a los que lo hacen los alimentados con fórmula. La ingesta de energía fue medida en un grupo de lactantes menores de 1 año antes y después de la introducción de sólidos. Los lactantes alimentados al seno materno no aumentaron su ingesta energética cuando los sólidos fueron dados ad libitum. La leche humana pareció ser desplazada por el alimento sólido. En contraste, los lactantes alimentados con fórmula aumentaron su ingesta energética cuando los sólidos se agregaron a su dieta.

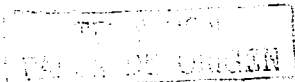
La autorregulación de la ingesta de energía se reporta también para lactantes más grandes, totalmente destetados. Birch et al (139) reportó que en un tiempo corto, los lactantes menores regulan su ingesta de energía. Estos

investigadores concluyeron que la variación en la ingesta de energía en las comidas individuales es mucho más alta que la variación sobre el curso de un día completo en niños de 2 a 5 años de edad. Una alta ingesta de energía en una comida frecuentemente estuvo compensada por una ingesta de energía más baja en la siguiente comida. Estos hallazgos fueron consistentes en estudios de niños observados en su ambiente natural (140). Los niños entre 3 y 4 años de edad fueron estudiados en sus hogares. Una dieta de recordatorio de 24 horas fue completada en 4 ocasiones por año durante dos años de seguimiento. Los coeficientes de variación para el consumo de energía a las 6 veces que fueron alimentados variaron de 46.5 a 165.8%. En contraste, el coeficiente de variación para unas 24 horas completas fue de solo 30%.

En resumen, los lactantes alimentados al seno materno mantienen ingestas de energía a una amplitud menor que la de los lactantes alimentados con fórmula a pesar de la completa disponibilidad de alimento. Múltiples líneas de evidencia sugieren que su patrón de crecimiento y que sus estados metabólicos más bajos son fisiológicos, por ejemplo, estas características no parecen ser la consecuencia de ingestas inadecuadas. Las ingestas de energía de lactantes alimentados con fórmula parecen ser reguladas diferente. Sin embargo, los niños más grandes regulan su consumo de energía a pesar del modo de alimentación. Esto sugiere que todos los lactantes tienen la capacidad de regular su ingesta, pero cuando reciben fórmula en lugar de leche del seno materno algo pierden para conservar esa función.

3.7.2. Ingesta energética durante las enfermedades infecciosas.

Es una observación común que los lactantes comen menos durante los episodios infecciosos. Esta pérdida del apetito durante la enfermedad es una causa importante de retardo en el crecimiento en los niños que sufren episodios frecuentes de enfermedades infecciosas. Sin embargo, esta respuesta parece paradójica dados los requerimientos de energía más altos impuestos por las infecciones. A este respecto, Murray y Murray (141) afirman que la anorexia inducida por infecciones es una conducta de adaptación positiva. Esta afirmación se basa en observaciones de que ratas con enfermedad infecciosa que fueron forzadas a comer, mostraron tasas de mortalidad más altas que las de los animales controles. Un informe de la OMS en 1990 (142) especuló que quizás la disminución de la ingesta de alimento es un mecanismo protector para disminuir los niveles plasmáticos de hierro y zinc. El informe especula que los niveles disminuidos de hierro y zinc inhiben el crecimiento bacteriano. Más recientemente, Exton (143) revisó algunos factores conductuales, metabólicos e inmunológicos que están involucrados en la anorexia inducida por infecciones. Los autores concluyen que la ingesta de alimento reducida durante la enfermedad evoca una lucha contra invasiones de patógenos posteriormente. Sin embargo, cualquier beneficio de una ingesta disminuida requiere un control homeostático muy fino, dado que períodos largos o frecuentes de anorexia resultarían en la depleción de varios nutrientes. Hay varios factores, sin embargo, que quizá modifiquen la magnitud de la anorexia inducida por enfermedad.



3.7.2.1. Factores asociados con la reducción de la ingesta energética.

Las ingestas dietéticas disminuidas durante las infecciones han sido observadas en lactantes hospitalizados (98,144-146) y en lactantes tratados en sus hogares (67,147-150). Los estudios realizados en hospital reportaron una disminución de la ingesta variando entre un 5 a 20%. La fiebre ha sido considerada como el disparador básico de la pérdida de apetito durante la enfermedad. La reducción de la ingesta de alimento también ha sido relacionada a la severidad de la enfermedad (146) y a la naturaleza del patógeno agresor (144). En contraste, la alimentación al seno materno está reportado que atenúa o previene la anorexia inducida por enfermedad.

3.7.2.1.1. Escenario de los estudios.

Las diferencias en la reducción de la ingesta de alimento que son reportadas en los estudios basados en hospital y la comunidad quizá sean atribuidas a varias razones.

Primero, los episodios más severos parecen ser tratados en el hospital; las infecciones moderadas son tratadas en el hogar. Por ejemplo, en el estudio basado en la comunidad de Bentley et al. (150) uno de los criterios de selección fue no más de dos días de diarrea. Por lo que, la probabilidad de deshidratación o acidosis significativas era baja. La reducción de la ingesta de energía en este estudio fue de 12%. En un estudio de Pereira y Begum (148), una disminución de la ingesta de energía de 15 y 20% fue observada en niños con infecciones respiratorias o diarrea, pero no fue incluido ningún niño que estuviera seriamente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

enfermo u hospitalizado. La disminución en la ingesta de energía en los estudios basados en la comunidad realizados en Guatemala por Martorell y colaboradores (67), fue de 19%, pero la morbilidad y los datos de la ingesta de alimentos fueron captados retrospectivamente. En contraste, los niños con diarrea quienes fueron estudiados por Hoyle y colaboradores (98) fueron tratados en el hospital principalmente a causa de la necesidad de rehidratarse. La disminución de la ingesta de energía en esos niños fue de 42 a 53%. Criterios similares fueron utilizados para seleccionar los niños estudiados por Molla et al., (144) en un escenario de hospital, v. gr., niños quienes presentaron diarrea acuosa y deshidratación moderada a severa fueron hospitalizados. En este estudio, la disminución de la ingesta de alimento estuvo entre 22 a 35%.

Sin embargo, no todas las diferencias de la ingesta observadas en niños tratados en el hogar y en el hospital quizá sean explicadas por las disparidades en la severidad de la enfermedad. Los lactantes hospitalizados reciben alimentos diferentes a los que reciben en sus hogares, y a sus madres, frecuentemente no se les permite permanecer en el hospital, por lo que el alimento es ofrecido por extraños como las enfermeras y las trabajadoras sociales. Las prácticas médicas y la retención materna de alimento quizá también afecten la ingesta de energía durante la enfermedad. Por ejemplo, en el estudio de Molla et al., (144), una dieta modificada, preparada con los alimentos locales, se ofreció a los lactantes dado que en un estudio previo notaron que las dietas homogéneas causaron monotonía y resultaron en una ingesta disminuida aun en niños sanos. Sin embargo, la aceptación de la nueva dieta no fue verificada antes del estudio, y en suma, los autores no especifican la dieta ofrecida a los lactantes en la etapa de

recuperación. En el estudio de Hoyle et al. (98), los lactantes también recibieron un alimento de destete preparado especialmente con ingredientes locales. En ese estudio fue observada una disminución en la ingesta de alimento únicamente para las fuentes de alimento lácteo no proveniente del seno materno. En este estudio los niños fueron divididos en dos grupos. En uno, las madres recibieron un programa educativo intensivo diseñado para invitar a sus hijos a comer. El otro grupo fue tratado usualmente. Los niños en ambos grupos disminuyeron la ingesta de alimento en la misma extensión. Ambos grupos consumieron significativamente menos energía que el grupo control formado por lactantes sanos quienes acompañaron a sus madres a los hospitales para recibir atención de planificación familiar quirúrgica.

Los lactantes tratados en sus hogares es más probable que sean invitados a comer por sus madres. Esto fue documentado recientemente por Bentley y colaboradores en Perú (150). Cuarenta niños entre 4 y 36 meses de edad fueron seguidos. Los periodos de convalecencia y salud fueron comparados en lactantes con diagnóstico de diarrea. Se realizaron observaciones estructuradas de las conductas de alimentación maternas y del niño por doce horas dentro del hogar fueron completadas durante 2 a 4 días de diarrea y durante los periodos de convalecencia y salud. Las observaciones fueron utilizadas para construir dos variables: invitación materna para comer y aceptación de alimento por el niño. La ingesta de energía fue calculada por el procedimiento de pesaje durante el día. Las ingestas en las horas nocturnas fue estimada por entrevistas. Después de controlar la edad y el estado de enfermedad, los autores encontraron que era más probable que las madres invitaran a sus hijos a comer y que los niños tuvieran

puntuaciones más bajas de aceptación de comida durante la diarrea comparada con el período de salud. En este estudio, la ingesta de energía durante los días de enfermedad en promedio fueron de $76 \text{ kcal/kg}^{-1}/\text{d}^{-1}$, a pesar de que las madres invitaron a sus hijos a comer, y de $86 \text{ kcal/kg}^{-1}/\text{d}^{-1}$ durante los tres días libres de enfermedad.

Tercero, los estudios en comunidad son más difíciles de controlar; esto es verdad relativa en cuanto a las mediciones de ingesta de alimento. Por ejemplo, en el estudio de Martorell (67), niños preescolares presentaron una disminución del 19% en la ingesta de energía durante los episodios de enfermedad común (diarrea, apatía e infección respiratoria), pero el consumo de energía fue analizado por cuestionario de recordatorio de 24 horas. En los estudios de Dickin et al. en Nigeria (149), y de Brown et al. en Perú (146) se utilizó el procedimiento de pesaje, pero únicamente en observaciones de 12 horas y las ingestas nocturnas fueron estimadas. Lo que es más, las ingestas de energía en estos estudios y en aquellos realizados en India por Pereira et al. (148), fueron calculadas de tablas de alimentos estándar, y no determinadas de mediciones directas de duplicados de alimentos. La reducción de la ingesta energética reportada fue de 6% en Nigeria, 5-6% en Perú, y 15 a 20% en la India.

En resumen, todos los estudios han documentado una disminución de la ingesta de energía durante la enfermedad. Los estudios en comunidad reportaron reducciones más bajas de la ingesta de energía que los estudios en hospitales. Sin embargo, los episodios de infección en la comunidad fueron moderados y las mediciones de la ingesta de alimento fueron mucho menos aproximadas. Los estudios en hospital incluyeron lactantes quienes estuvieron enfermos más

severamente. Generalmente estos estudios encontraron que las madres no están negando el alimento, pero si invitan a sus hijos a comer.

3.7.2.1.2. Fiebre.

La fiebre es en parte, el resultado de la acción de prostaglandinas sobre neuronas sensibles al calor o al frío dentro del área preóptica en el hipotálamo anterior. Esta acción es desencadenada por una liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF (51,92). Tales citocinas también parecen dictar la disminución de la ingesta de alimento durante las infecciones como evidencian los estudios realizados en animales (69,121). Sin embargo, ambos mecanismos parecen estar regulados separadamente.

Aunque por un largo período se ha sugerido a la fiebre como una causa subyacente de pérdida del apetito durante las infecciones, los estudios en animales muestran que la ingesta de alimento permanece disminuida cuando la fiebre es controlada por la administración de medicamentos antipiréticos tales como acetaminofén. En el estudio de McCarthy et al. (151), la ingesta de energía disminuida persistió cuando el acetaminofén fue inyectado en la región intra-cerebro-ventricular de las ratas. Más recientemente, en estudios diseñados elegantemente y realizados en ratas, Larson y colaboradores (68) demostraron que la anorexia asociada con la respuesta inflamatoria aguda no fue secundaria a la fiebre. En este estudio, la colitis fue inducida por dos diferentes mecanismos, tanto por iniciación de causa infecciosa (inyección intraperitoneal de LPS de *Escherichia coli*, Sigma, serotipo 055:B5), o por iniciación química (infusiones intrarectales de ácido trinitrobenzeno-sulfónico-TNB-). Estos dos estímulos

desencadenaron las respuestas inflamatorias en las ratas. La temperatura fue monitorizada telemetricamente en los animales. Las ratas tratadas con TNB demostraron un período de 5 días de disminución en la ingesta de alimento, a pesar de que no mostraron incremento en la temperatura corporal. Las ratas tratadas con LPS presentaron ambas, una reducción en la ingesta de alimento y un incremento en la temperatura corporal, pero estos dos efectos estuvieron no correlacionados temporalmente. Entonces, la fiebre y la anorexia parecen ser respuestas independientes a la inflamación aguda.

3.7.2.1.3. Gravedad de la enfermedad.

Parece lógico que el vómito, el dolor abdominal, el acortamiento en la respiración y otros síntomas relacionados a la infección pudieran influir en el apetito. Sorprendentemente, sin embargo, nadie asume esta posibilidad hasta recientemente. La asociación entre las ingestas de alimento reducidas y la severidad de las infecciones fue estudiada por Brown y Pérez en 1992 (146). En este estudio una cohorte de 116 pacientes hospitalizados con diarrea fueron seguidos. Los lactantes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con el monto de la dieta consumida. Aquéllos quienes consumieron más del 90% de la dieta ofrecida fueron identificados como el grupo de la ingesta completa y los lactantes quienes consumieron $\leq 90\%$ fueron considerados como el grupo de la ingesta baja. Algunos factores tales como la edad, el peso, el estado nutricional, el número de evacuaciones, la presencia de deshidratación, fiebre, anorexia reportada, cuenta de leucocitos, Na, K y CO_2 séricos y gravedad específica urinaria fueron considerados como predictores de bajo consumo. Únicamente la

acidosis y la deshidratación medidas por el CO₂ sérico y la gravedad específica urinaria estuvieron asociados significativamente con el grado de anorexia. Otros factores tales como el vómito, el peso fecal y la fiebre se encontraron en el grupo con ingesta de energía baja, pero no se correlacionaron linealmente con la disminución de la ingesta de alimento. Por lo tanto, los indicadores seleccionados de la severidad de la enfermedad estuvieron relacionados a la magnitud de la disminución de la ingesta de alimento. Otros síntomas tales como el vómito y la fiebre quizá sean una manifestación de enfermedad, pero no necesariamente asociados con el grado de anorexia.

Una correlación entre la severidad de la enfermedad y las citocinas proinflamatorias ha sido reportada. Los niveles del TNF fueron asociados con la severidad de la enfermedad en niños con paludismo. En un estudio realizado en Gambia, 288 niños hospitalizados con *P. falciparum* fueron seguidos. Los niños fueron clasificados en tres grupos, los casos mortales, los paciente sobrevivientes y los pacientes con paludismo no complicado. Los niños estuvieron también estratificados de acuerdo la número de parásitos por μ l de plasma. Aquellos paciente quienes murieron y tuvieron más de 250,000 parásitos presentaron niveles de TNF de 400 pg/ml cuando se compararon a 75 pg/ml en aquellos pacientes quienes tuvieron paludismo no complicado. Los pacientes quienes murieron, pero tuvieron menos de 50,000 parásitos presentaron niveles de TNF de 80 pg/ml comparado con 20 pg/ml en los pacientes con paludismo no complicado. Esos pacientes quienes sobrevivieron o que tuvieron entre 50,000 y 250,000 parásitos por μ l presentaron niveles intermedios de TNF (152). Esta asociación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

entre la severidad de la enfermedad y citocinas también estuvo demostrada para la IL-1 en lactantes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. La severidad de la enfermedad fue medida con la escala APACHE, la cual considera la acidosis y la necesidad de un ventilador automático entre otras mediciones (153). En este estudio, se reportó una fuerte relación directa entre la escala de APACHE y las concentraciones de IL-1.

En resumen, la disminución de la ingesta de alimento parece asociada con la severidad de la enfermedad, la cual, en turno quizá esté correlacionada a la magnitud de las citocinas liberadas durante la respuesta inflamatoria.

3.7.2.1.4. Patógenos causales.

La naturaleza de los patógenos causales de la infección también han sido considerados como determinantes de la magnitud de la disminución en la ingesta de alimento. El papel de los patógenos fue asumido en un estudio por Molla y colaboradores (144). Ellos compararon la ingesta de energía y de otros nutrientes en un grupo de lactantes hospitalizados con diarrea bacteriana (Cólera) y un grupo de lactantes hospitalizados con diarrea por rotavirus. La ingesta fue medida durante la enfermedad y la convalecencia dos semanas después del egreso. Comparado con el estado de convalecencia, la ingesta de energía durante la enfermedad estuvo disminuida en ambos grupos de pacientes de cólera y rotavirus (35 Vs. 21% respectivamente), pero la disminución observada en el grupo de rotavirus no alcanzó significancia estadística. La absorción de energía en el estado agudo, como se midió con la prueba de la D-xilosa, también estuvo disminuida en ambos grupos, pero más severamente disminuida en los pacientes

con rotavirus (72 Vs. 81% respectivamente). En el estado de recuperación dos semanas después del egreso, los pacientes con cólera habían recuperado su capacidad de absorción casi completamente (91%); la absorción en los pacientes con rotavirus permaneció disminuida (84%). En un artículo publicado después por el mismo grupo, los autores volvieron a estudiar estos pacientes 8 semanas después de la recuperación. No se observaron diferencias en la ingesta de energía entre los grupos al mismo tiempo (35 y 40%) (145). Las posibles diferencias en la ingesta de alimento encontrada entre los grupos de cólera y rotavirus son difíciles de evaluar a causa de que los grupos difieren en la edad y el estado de nutrición basal. El papel de las distintas patofisiologías de ambas enfermedades es también difícil de evaluar. En el caso del cólera, la diarrea es mediada por AMP cíclico y las lesiones en la mucosa no son severas. En la enfermedad por rotavirus la células de las vellosidades epiteliales están dañadas severamente.

Esta asociación entre la naturaleza de los patógenos causales y la magnitud de la anorexia fue también dirigida en otro estudio. La ingesta de energía determinada por el procedimiento de pesaje, fue evaluada en niños entre 2 a 5 años que sufrieron diarrea a causa de *Shigella dysenteriae* o por otras especies de *Shigella* (predominantemente *Shigella flexneri*). Más niños con *Shigella dysenteriae* presentaron dolor abdominal, estuvieron vomitando y tuvieron una temperatura corporal más alta de 38°C; ellos también consumieron significativamente menos energía en las primeras 48 horas de la infección (106 kcal/kg⁻¹/d⁻¹) que los niños con otras especies de *Shigella* (130.7 kcal/kg⁻¹/d⁻¹). Tales diferencias se mantuvieron después de controlar el efecto de la fiebre (154).

Es importante notar que aunque la ingesta de energía fue diferente entre los grupos, ninguno de los grupos consumió cúmulos de energía bajo las recomendaciones. En suma, como con el estudio de Molla, la patofisiología de los patógenos es diferente. La *Shigella dysenteriae* es conocida ser más virulenta y producir una toxina más potente, entonces, los episodios de diarrea son más severos.

En resumen, no es posible de estos resultados concluir un efecto de los patógenos causales. Sin embargo, parece que el efecto de los patógenos parece estar relacionado con la severidad.

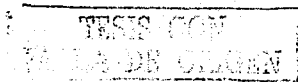
3.7.2.1.5. Alimentación con leche humana y anorexia inducida por enfermedad.

Es digno de mencionarse que en estudios que analizaron las disminuciones de la ingesta de alimentos durante los episodios infecciosos, la ingesta de energía a través de la leche humana permaneciera constante. En un estudio realizado en Bangladesh en lactantes hospitalizados con diarrea (98) la ingesta de energía de 24 horas fue evaluada con el procedimiento de pesaje durante la hospitalización. La alimentación al seno materno se permitió ad libitum y se ofrecieron a los niños 5 raciones de alimento complementario en el período de 24 horas. Las ingestas de energía fueron estimadas de las tablas de alimentos de la India. Las ingestas de energía de los lactantes enfermos fueron comparadas a las ingestas de energía de un grupo de niños sanos quienes estuvieron en el hospital porque a sus madres se les sometiera a cirugía. A pesar de una diferencia significativa entre las ingestas de energía totales de los niños enfermos y los sanos (75 ± 8 contra



130 \pm 17 kcal/kg⁻¹/d⁻¹ respectivamente), el consumo de energía de leche humana únicamente no difirió (47 \pm 5.5 contra 53 \pm 6.7 kcal/kg⁻¹/d⁻¹). Sin embargo, los datos son difíciles de interpretar porque los lactantes con diarrea fueron de mayor edad que los del grupo sano (23 contra 16 meses), más aún, los niños mayores enfermos recibieron más energía de la leche humana que el grupo de niños sanos (62 contra 41%) en relación con la ingesta total. En un segundo análisis, estos investigadores estratificaron los niños enfermos en dos grupos, aquéllos quienes fueron alimentados al seno materno y aquéllos destetados completamente. La ingesta de energía en estos dos grupos también difirió. Los niños destetados recibieron menos energía que la que recibieron los alimentados al seno materno (50 \pm 12 contra 77 \pm 5.3 kcal/kg⁻¹/d⁻¹ respectivamente). Este segundo análisis también presentó dificultades. Los niños no fueron comparados con sí mismos en los estados de enfermedad con el de salud. Por lo tanto, las diferencias quizá sean debidas a factores no relacionados a la enfermedad tales como las diferencias esperadas en las ingestas de energía de los lactantes alimentados como los no alimentados al seno materno.

No obstante, estos resultados son interesantes porque un efecto de la edad en la magnitud de las reducciones de energía durante la enfermedad han sido reportadas previamente, esto es, las diferencias en las ingestas entre niños sanos y enfermos parece aumentar con la edad (67). En este estudio los niños destetados fueron probablemente más grandes que aquéllos quienes todavía estaban alimentados al seno materno, pero los autores no mencionan la edad de los lactantes para el análisis de estos grupos. También, es importante considerar que se reporta que los lactantes alimentados al seno materno presentan episodios



infecciosos menos severos que aquéllos que no están recibiendo leche humana (34). Es más, el grado de deshidratación no fue determinado en los dos subgrupos. Las diferencias esperadas en este parámetro de severidad de la enfermedad quizá contabilice para las diferencias en la ingesta.

En otro estudio realizado en la comunidad (99), se siguieron 131 recién nacidos durante un período de 12 meses. Se realizaron observaciones de la ingesta dietética de un día completo cada dos semanas o mensualmente en sus hogares. Se realizó una técnica de pesaje de 12 horas y el consumo de cualquier alimento fuera de las horas de observación fue evaluado por recordatorio. La ingesta de leche humana fue medida por la técnica de pesaje y la composición de la leche por obtención de muestras representativas de leche extraída manualmente en los días de observación. Los datos sobre morbilidad debida a la diarrea, fiebre, infecciones respiratorias y otras infecciones fueron registradas tres veces por semana. Los días de observación fueron analizados en un modelo de efecto aleatorio. Se reportó una disminución leve pero significativa en la ingesta total de energía durante episodios leves de diarrea o fiebre (5-6%). No se detectó disminución en la ingesta de leche humana. En contraste, las ingestas de energía de fuentes diferentes a la leche humana estuvieron disminuidas de 20 a 30% durante los episodios de diarrea o fiebre. Aunque, fue un estudio diseñado muy cuidadosamente, es importante considerar que la baja disminución de la ingesta total de energía (5 a 6%) probablemente refleja que los episodios infecciosos observados no fueron severos. Con esta reducción en la ingesta total, una disminución de la ingesta de energía de leche humana quizá no haya sido detectable, considerando que las tomas nocturnas no fueron medidas.

Dos preguntas emergen de estos resultados. ¿Las reducciones de la ingesta de energía durante la enfermedad están limitadas a fuentes diferentes a la leche humana? O ¿Los lactantes alimentados al seno materno regulan el consumo de energía durante la enfermedad de manera diferente a los que los hacen los alimentados con fórmula? Estas preguntas son difíciles de contestar con estos resultados porque los estudios previos no fueron diseñados para analizar el papel de la alimentación al seno materno en la anorexia inducida por enfermedad.

TESIS
FACULTAD DE

4. JUSTIFICACIÓN.

Estudios en animales sugieren que la disminución del apetito que se presenta en las infecciones está mediada por IL-1 β y TNF α . Recientemente se reportó que la leptina, involucrada en la regulación del apetito, se eleva en relación directa al incremento de IL-1 β y TNF α . No se sabe si estos mecanismos están presentes en niños lactantes, por lo que se propone realizar este estudio, para determinar inicialmente si hay elevación de citocinas y leptina durante un evento infeccioso como es la neumonía, y si esto se asocia a la disminución en el consumo de energía. Conocer los mecanismos que determinan la disminución de este consumo energético durante la enfermedad de origen infeccioso y sus repercusiones sobre el estado nutricional de los niños, nos permitirá plantear estudios posteriores para evaluar si es necesario y en que momento intervenir para evitar deterioro de su estado nutricional.

TEJIS COV
FALLA DE MANEJO

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Por evidencia de estudios en animales y humanos adultos con cáncer, es muy probable que la pérdida del apetito que se presenta un proceso infeccioso se relacione con la elevación de las citocinas proinflamatorias IL1- β y el FNT- α . Sin embargo, no hay estudios en niños que analicen esta asociación. Por otra parte, los hallazgos recientes sobre la participación de la leptina en la respuesta inflamatoria nos obliga a analizar también el papel que esta hormona parece jugar en la respuesta anoréxica a la infección. La confirmación de una interacción con esta hormona durante la infección nos dará la pauta para planear otras estrategias de intervención para evitar el deterioro del estado nutricional del niño que sufre una infección. De acuerdo a lo anterior, las preguntas a resolver son:

1. ¿Los niños menores de un año hospitalizados por neumonía presentan elevación de las concentraciones séricas de la IL1- β y el TNF- α ?
2. ¿Este aumento de citocinas se asocia con el aumento de las concentraciones séricas de leptina?
3. ¿La disminución en el consumo de energía estará asociado con la elevación de las concentraciones séricas de leptina en este mismo grupo de niños durante la infección?



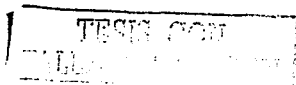
6. OBJETIVOS.

General.

Determinar el grado de asociación entre la disminución de la ingestión energética con la elevación sérica de IL-1 β , TNF- α y leptina en niños menores de un año de edad hospitalizados con neumonía.

Específicos:

1. Comparar las concentraciones séricas de IL-1 β , TNF- α en un grupo de niños menores de un año hospitalizados por neumonía durante la infección y las etapas de convalecencia y salud.
2. Correlacionar las diferencias en las concentraciones séricas de citocinas con las diferencias en las concentraciones séricas de leptina.
3. Correlacionar las diferencias en el consumo de energía y la elevación de las concentraciones séricas de la leptina en el mismo grupo de niños durante la enfermedad.



7. HIPOTESIS.

El aumento de las concentraciones séricas de IL-1 β , TNF - α y leptina durante un episodio infeccioso se asocia con una disminución en el consumo de energía en niños menores de un año con neumonía.

1. Los niños menores de un año hospitalizados por neumonía presentan elevación de las concentraciones séricas de la IL1- β y el TNF- α .
2. Este aumento de citocinas se asocia positivamente con el aumento de las concentraciones séricas de leptina.
3. La disminución en el consumo de energía se asocia negativamente con la elevación de las concentraciones séricas de leptina en este mismo grupo de niños durante la infección.

RESIS CON
ORIGEN

8. MATERIAL Y METODOS.

8.1. Diseño.

Diseño del estudio. Se realizó un estudio observacional, comparativo, prospectivo, longitudinal, clínico-básico.

8.2. Procedimiento.

Previo consentimiento informado de los padres obtenido al momento del ingreso a hospitalización en el servicio de Urgencias de Pediatría se incluyeron en el estudio niños lactantes menores de un año de edad a los que el médico tratante hubiera diagnosticado neumonía o bronconeumonía. Se siguieron prospectivamente desde su admisión (fase aguda) hasta su alta (fase de convalecencia) y se hospitalizaron nuevamente durante tres días a las tres semanas de haber sido egresados (fase de salud). Inicialmente se aplicó un cuestionario a las madres para obtener algunos antecedentes de interés para nuestro estudio (Anexo 1). Se realizó antropometría consistente en determinaciones de: peso, talla, perímetro del brazo y pliegue cutáneo tricipital (Anexo 2) al ingresar y al momento de su reingreso. Del expediente clínico se obtuvo la información clínica correspondiente a la temperatura corporal, las frecuencias respiratoria y cardíaca por minuto y las manifestaciones de dificultad respiratoria consignadas en las notas de evolución por los médicos responsables de la atención de los pacientes, quienes permanecieron cegados al estudio. Se inició la determinación de la ingesta energética diaria, mediante técnica de pesaje y posteriormente se siguió, durante todo el tiempo que duró la estancia

hospitalaria de los niños y durante los tres días de la fase de reingreso, colectando el equivalente de la ingesta alimentaria del duplicado proporcionado para tal fin, para después realizar determinación de energía mediante bomba calorimétrica, dicha información se registro en formatos especiales (Anexos C y D). Se les efectuaron los estudios de laboratorio que el médico responsable consideró necesarios con el fin de evaluar los índices hematológicos relacionados con el proceso infeccioso y en caso de ser posible en la misma punción se obtuvo muestra de 5 mls. de sangre de vena periférica los días del ingreso, del alta y el tercero del reingreso para realizar la determinación de citocinas: IL1- β , TNF - α , leptina y proteína C reactiva. Los miembros del equipo de investigación fueron entrenados y estandarizados para realizar las mediciones antropométricas y de pesaje previo a la realización del estudio, el cual se efectuó en el Hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza, el Hospital de Gineco-Pediatria 3-A y en la Unidad de Investigación en Nutrición Humana del Hospital de Pediatría (UINH-HP) del Centro Médico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social; las técnicas para la determinación de citocinas, leptina y proteína C reactiva se montaron y realizaron en la UINH-HP en el periodo de tiempo comprendido entre Marzo de 1996 y Enero de 2000.

8.3. Universo de estudio.

Niños menores de un año de edad que ingresaron con diagnóstico de neumonía de adquisición comunitaria y que requirieron hospitalización para su tratamiento en el Servicio de Broncopediatria del Hospital de Gineco-Obstetricia

N° 3-A y en el Servicio de Neumología pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del I.M.S.S.

8.4. Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión.

- Niños menores de un año.
- De genero masculino o femenino.
- Hospitalizados con diagnóstico clínico y/o radiológico de neumonía o bronconeumonía de adquisición comunitaria.
- Sin otra enfermedad agregada.
- Que se contara con aprobación de ambos padres mediante una carta de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con indicación médica de ayuno por cualquier motivo.

Criterios de Eliminación.

- Los pacientes que fueron transferidos a otra unidad médica, en cuyo caso fueron sustituidos.

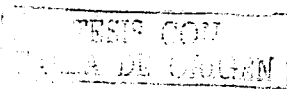
8.5. Tamaño de la muestra.

Para el calculo del tamaño muestral se consideraron la varianza y la delta para ingestión energética. Se utilizó la fórmula para encontrar diferencia entre dos grupos.

$$n = \frac{\sigma^2 (Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

$$\alpha=0.05$$

$$\beta=0.10$$



Para encontrar diferencia en la ingestión energética (98):

$$N = 400 \frac{(1.96 + 2.33)^2}{16^2} = 28$$

Para el calculo del tamaño muestral se consideraron la varianza y la delta para citocinas y leptina. Se utilizó la fórmula para encontrar diferencia entre dos grupos.

$$n = \sigma^2 \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2} \quad \alpha=0.05 \quad \beta=0.20$$

Para encontrar diferencia en TNF (155):

$$N = (77)^2 \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(47)^2} = 21$$

Para encontrar diferencia en IL-1 (López-Alarcón M, Garza C, Habicht JP, Martínez L, Pegueros V, Villalpando S. Breastfeeding attenuates reductions in energy intake induced by a mild immunologic stimulus represented by DPTH immunization: possible roles of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha and leptin. J Nutr. 2002 Jun;132(6):1293-8):

$$N = (3.2)^2 \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(2.1)^2} = 18$$

Para encontrar diferencia en Leptina (156):

$$N = (4.3)^2 \frac{(1.96 + 0.84)^2}{(6)^2} = 4$$

8.6. Variables de estudio.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

NEUMONIA.

Infección de vías respiratorias inferiores de etiología viral o bacteriana, difusa o localizada, de adquisición comunitaria que sea diagnosticada clínica y/o radiológicamente por los médicos del servicio de urgencias que valoren al paciente. Dichos médicos están cegados a la hipótesis de estudio.

Escala de Medición:

DICOTÓMICA.

VARIABLES DEPENDIENTES:

LEPTINA.

Proteína de ~16 kD producida por el gen de la obesidad (*Ob*) humano, localizado en el cromosoma 7p32, producida exclusivamente por las células adiposas y secretada al torrente sanguíneo, se aisló del suero humano por el método de radioinmunoensayo (R.I.A.) y se expresó en ng/ml.

Escala de Medición:

CONTINUA.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

INTERLEUCINA 1- β (IL1- β)

Mediador proteico de la inmunidad natural y adquirida de la familia de las citocinas que es sintetizada por los fagocitos mononucleares en respuesta a estímulos inflamatorios. Se aisló del suero humano por el método de E.L.I.S.A. y se expresó en pg/ml.

Escala de Medición:

CONTINUA.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α (TNF- α)

Polipéptido del grupo de las citocinas producido por el fagocito mononuclear activado que tiene efecto proinflamatorio. Se aisló del suero humano por el método de E.L.I.S.A. y se expresó en pg/ml.

Escala de Medición:

CONTINUA.

DISMINUCIÓN DE LA INGESTIÓN ENERGÉTICA.

Se consideró disminución de la ingestión energética a la diferencia entre el consumo energético, cuantificado con la técnica de pesaje, en el primer día de hospitalización con neumonía y el

TESIS CON
FALLA DE ...

consumo energético del primer día de reingreso 3 semanas después.
Se expresó en Kcal/Kg de peso/día

Escala de Medición:

CONTINUA.

8.7. Metodología.

Antropometría.

Previo Entrenamiento y estandarización de los técnicos, la medición de la longitud se efectuó con un infantómetro (Pediatric length board by O'leary – ELLARD INSTRUMENTATION LTD — Seattle, WA), para obtener el peso corporal se utilizó una báscula electrónica Sartorius con una precisión de 0.1 g y un plicómetro Lange para la medición del pliegue cutáneo tricipital (Lange Skinfold Caliper Beta Technology Incorporated, Cambridge, Maryland).

Determinación de la ingestión de energía.

Se realizó la cuantificación de la energía consumida mediante la técnica de pesaje y calorimetría de los alimentos sólidos.

Técnica de pesaje.

En los niños alimentados al seno materno, el pesaje se realizó pesando al niño antes y después de cada tetada. En el caso de la fórmula, otros líquidos y alimentos sólidos, se pesó el biberón con la fórmula láctea y/o los tazones con la



dieta complementaria antes y después del consumo, restando el residuo de alimento o fórmula que quedó en el biberón utilizado en cada toma para hacer más precisa la determinación de alimento.

Determinación de energía.

Se obtuvo un duplicado de todos los alimentos sólidos consumidos y de otros líquidos diferentes a la fórmula para la determinación de su contenido calórico medido en una bomba calorimétrica isoperbólica marca Parr Instrument, modelo 1261. El contenido de energía de las fórmulas lácteas se calculó utilizando los datos del contenido nutricional especificado en la etiqueta por el fabricante. El contenido de energía de la leche humana se consideró de 650 kcal/litro. Este valor fue obtenido de promediar el contenido de energía reportado en la leche de mujeres de países en vías de desarrollo (157).

Valoración clínica.

Los investigadores se mantuvieron cegados a la evaluación clínica del paciente, fueron los médicos tratantes de los servicios colaboradores los encargados de corroborar el diagnóstico clínico y/o radiológico de neumonía en los niños, así como la mejoría para poder egresarlos. Se obtuvieron de los expedientes clínicos: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria; por otra parte, calificación de Silverman y cianosis. Se registraron las determinaciones de la biometría hemática la cuenta leucocitaria y su diferencial, el número de plaquetas, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Se captaron también los resultados de gasometría arterial, electrolitos séricos (Na, K, Cl), calcio sérico, citología de moco fecal (CMF),

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

búsqueda de amiba en fresco (BAF) y examen general de orina (EGO) cuando se reportaron en el expediente.

Toma y procesamiento de las muestras sanguíneas.

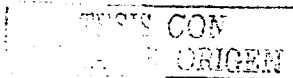
A cada uno de los niños se le tomó una muestra de 5 mls. de sangre de una vena periférica al momento del ingreso, del egreso y tres semanas después al momento de reingresar. La muestra sanguínea fue procesada en la primera media hora después de su obtención, centrifugándose a 3,000 r.p.m. durante 10 minutos y después se separó el suero en tubos eppendorf en alícuotas de 0.5 ml. las cuales se congelaron a -70°C hasta su análisis.

Determinación de citocinas.

Para la determinación de IL- 1β y TNF $-\alpha$ se utilizó un estuche comercial para ELISA en fase sólida de sándwich (Cytoscreen, Immunoassay kit. Catalog #KHC0012. Biosource International, Inc. Camarillo, CA.), el cual identifica en un rango de 0 – 250 pg / ml.

Determinación de leptina.

La leptina se determinó por radioinmunoensayo (RIA) utilizando un estuche comercial ultrasensible (Linco) con una sensibilidad de 0.05 ng/mL cuando se utiliza 100 μ l de suero humano.

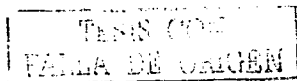


8.8. Análisis Estadístico

Para evaluar las diferencias de ingesta energética y concentraciones séricas de citocinas y leptina entre las fases de convalecencia y salud con respecto a la fase aguda se utilizó la prueba t pareada. La t de Student se utilizó para evaluar las diferencias de las mismas variables entre grupos por tipo de alimentación. El análisis de correlación de Pearson se utilizó para evaluar el grado de asociación entre las variables indicadoras de la gravedad del padecimiento, el consumo de energía y las concentraciones de citocinas y leptina. Se aplicó un modelo de regresión lineal para explicar la disminución en la ingesta energética durante la fase aguda de la enfermedad. Consideramos como significativo todo valor de $p < 0.05$ y el análisis se efectuó con el paquete estadístico Minitab (Minitab for Windows versión 12, Minitab Inc.)

8.9. Aspectos Éticos.

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres por escrito toda vez que se les explicó verbalmente en qué consistiría el estudio, los riesgos y beneficios del mismo si aceptaba que su hijo fuera incluido en el estudio. El estudio se apegó a las normas Nacionales e Internacionales en investigación en humanos, y los padres conservaron el derecho de salir del estudio en cualquier momento sin que ello fuera en detrimento de la calidad de la atención.



9. RESULTADOS.

Características generales.

Se incluyeron 26 lactantes entre 0.5 y 12 meses de edad (promedio 4.7 ± 0.7 meses), por género fueron 8 del femenino y 18 del masculino. En el 81% de los pacientes se diagnóstico bronconeumonía y el 19% restantes presentó neumonía localizada. Todos ellos habían recibido en su domicilio tratamiento con medicamentos antipiréticos. A su admisión en la fase aguda, todos iniciaron antibioticoterapia a base de penicilina. Once de los 26 niños se rehospitalizaron a las 3 semanas después del egreso durante 3 días para evaluarlos durante la fase de salud.

Características nutricionales.

El cuadro N° 1 presenta las características nutricionales de la muestra estudiada. Aunque en promedio ninguno de los indicadores del estado nutricional reveló desnutrición (< -2 Desviaciones Estándar), el análisis individual demuestra que dos niños presentaron desnutrición crónica (talla para la edad < -2 Desviaciones Estándar) y dos presentaron desnutrición aguda (peso para la talla < -2 Desviaciones Estándar) con referencia a las tablas NCHS. El promedio de hemoglobina se encontró dentro de parámetros normales, pero el cuarenta y seis por ciento de los niños presentaron anemia ($HB < 11.0$ g/dL de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría).

Cuadro N° 1. Características generales de los niños hospitalizados con neumonía.*

VARIABLES	Media ± EE	Menor	Mayor	Amplitud
Edad ¹	4.7 ± 0.7	0.5	12.0	11.5
Puntaje Z				
Peso/Edad	-1.0 ± 0.3	-3.8	0.9	2.9
Talla/Edad	-0.8 ± 0.3	-4.0	1.2	2.9
Peso/Talla	-0.7 ± 0.2	-3.0	1.3	1.7
Circunferencia brazo ³	13.0 ± 0.6	10.0	17.0	7.0
Pliegue cutáneo tricipital ⁴	7.7 ± 1.1	3.0	13.0	10.0
Hemoglobina ⁵	11.2 ± 0.4	8.4	15.8	7.4

* Valores reportados en Media ± EE. ¹meses, ²Kg, ³cm, ⁴mm, ⁵g/dL.

Indicadores de la gravedad del padecimiento.

Los indicadores de la gravedad del padecimiento se presentan en el Cuadro N° 2, fueron determinados mediante análisis de Pearson considerando las diferencias de IL-1 y TNF entre la fase aguda y de convalecencia con cada una de las variables consideradas y como se esperaba en el caso de la temperatura, se encontró asociación positiva de la elevación de la IL-1 con la temperatura corporal ($r = 0.48$, $p = 0.01$). Durante la fase aguda de la enfermedad treinta y ocho por ciento de los pacientes (10/26) presentaron temperatura corporal $>37^{\circ}\text{C}$, el 12 % (3/26) presentó frecuencia cardiaca por arriba de los límites máximos para la edad y el 42 % (11/26) frecuencia respiratoria también por arriba de los límites máximos

para la edad. Cuarenta y seis por ciento (12/26) de los pacientes presentaron una cuenta leucocitaria por arriba de 12,000 células por mm³ en el momento del ingreso, y la relación bandas:neutrófilos se presentó arriba de 0.2 en el 15 % por ciento de los niños (4/26). El 65 % (17/26) de los pacientes presentó proteína C reactiva positiva en el día del ingreso.

Cuadro N° 2. Variables clínicas asociadas con la gravedad del padecimiento en niños hospitalizados con neumonía.

VARIABLES	Fase Aguda*	Menor	Mayor	Amplitud
Estancia hospitalaria ¹	3.9 ± 0.3	2.0	8.0	6.0
Temperatura ²	37.2 ± 0.2	36.0	39.2	3.2
Frecuencia Cardíaca ³	146.2 ± 3.3	120.0	200.0	80.0
Frecuencia Respiratoria ⁴	59.0 ± 2.3	32.0	80.0	48.0
Leucocitos ⁵	13,130 ± 706	7,300	21,000	13,700
% de Linfocitos	50.1 ± 3.16	24.0	86.0	62.0
% de Segmentados	44.3 ± 3.1	14.0	74.0	60.0
% de Bandas	3.6 ± 1.1	.0	23.0	23.0
Número de Plaquetas x 1000	347.6 ± 37.8	64.0	623.0	559.0
Proteína C Reactiva Positiva ⁶	65			

* Valores reportados en Media ± EE. ¹ días, ² Celsius, ³ latido x minuto,

⁴ respiraciones x minuto, ⁵ células/mm³, ⁶ porcentaje.

ESTA TESIS NO SALE

DE LA BIBLIOTECA

79

Consumo de energía.

La ingestión de energía en la fase aguda fue menor que la de la fase de convalecencia en el 85% de los niños (22/26). En promedio, el consumo de energía en la fase de salud comparado con la etapa de convalecencia aumentó en 22% ($p < 0.001$) (Cuadro N° 3). Este aumento fue a expensas tanto de alimento lácteo (20%, $p < 0.001$) como de alimento sólido (10%, $p < 0.05$). No se encontraron diferencias en el patrón de consumo de alimentos en la fase aguda de acuerdo al número de tomas al día y la duración de las mismas (Cuadro N° 4).

Cuadro N° 3. Patrón de consumo de energía en una muestra de niños hospitalizados con neumonía.*

Consumo de Energía Diaria	Fase		Cambio Relativo
	Aguda	Convalecencia	
Energía ¹	62.5 ± 4.6	84.2 ± 5.7	0.78 ± 0.1 ^a
Ingesta energética láctea ¹	50.4 ± 5.5	70.3 ± 6.6	0.80 ± 0.1 ^a
Ingesta energética de alimento sólido ¹	16.2 ± 3.6	26.0 ± 4.5	0.90 ± 0.1 ^b

* Valores reportados en Media ± EE. ¹Kcal/kg/día, ^a Prueba t-pareada: $p < 0.001$.

^b $p < 0.05$

Cuadro N° 4. Patrón de consumo de alimentos en una muestra de niños hospitalizados con neumonía.*

Variables	Fase	
	Aguda	Convalecencia
Número de tomas al día	8.8 ± 0.3	8.2 ± 0.4
Duración de tomas al día ¹	260.9 ± 20.6	245.8 ± 25.1
Duración promedio por toma ¹	30.7 ± 2.8	29.7 ± 2.6
Duración por toma de alimento sólido ¹	18.9 ± 2.5	21.9 ± 2.9

* Valores reportados en Media ± EE, ¹ minutos.

Concentraciones de Citocinas.

En 25 de los 26 pacientes que se estudiaron, se tuvieron muestras de suero disponibles para la determinación de IL-1 β y TNF α el día del ingreso en la fase aguda. Las concentraciones séricas de IL-1 β se encontraron por arriba del límite de detección del ensayo en todos los pacientes en las fases aguda y de convalecencia. Comparada con la fase de convalecencia, la concentración de IL-1 β se encontró elevada en el 72% de los casos, en promedio esta elevación fue de 17 % ($p < 0.01$). El TNF α se detectó en todos menos uno de los pacientes del ingreso en la fase aguda. Cuatro pacientes presentaron valores de TNF α arriba de los 100 ng/L pero estos valores permanecieron elevados al egreso, de tal manera que la concentración sérica de TNF α en la fase aguda no fue diferente que la de convalecencia. (Cuadro N° 5).

TESORO COM
MATE

Cuadro N° 5. Concentraciones séricas de citocinas y leptina en niños con neumonía.*

Variables	Fase		Cambio Relativo
	Aguda	Convalecencia	
IL-1 β ¹	2.8 \pm 1.2	2.4 \pm 1.2	1.18 \pm 1.1 ^a
TNF α ¹	9.7 \pm 1.5	9.4 \pm 1.5	1.03 \pm 1.1
Leptina ¹	8.9 \pm 1.3	7.9 \pm 1.3	1.13 \pm 1.2

* Valores reportados en Media \pm EE. ¹ ng/L. ^a Prueba t-pareada: p < 0.01

Concentraciones de Leptina.

La leptina se determinó en 21 de los 26 pacientes. Las concentraciones séricas de leptina encontradas en la fase aguda no fueron diferentes que las de la convalecencia (Cuadro N° 5). Las concentraciones séricas de leptina en la fase aguda se asociaron positivamente con las variables indicadoras del estado de nutrición, excepto la talla/edad (Cuadro N° 6).

Cuadro N° 6. Análisis univariado entre las concentraciones séricas de leptina en la fase de convalecencia y algunos indicadores del estado nutricional.

Variab les	r	p
Puntaje Z		
Peso/edad	0.47	0.024
Talla/edad	0.22	0.31
Peso/talla	0.60	0.003
Circunferencia del brazo ¹	0.45	0.06
Pliegue cutáneo tricipital ²	0.60	0.005
Hemoglobina ³	0.43	0.04
Hematocrito ⁴	0.46	0.03

* Valores reportados en Media ± EE. ¹ cm, ² mm, ³ g/dl, ⁴ %.

Análisis de asociación entre los cambios en la ingestión de energía y las variables estudiadas.

Como se esperaba, la elevación de IL-1 β en la fase aguda se asoció significativamente con la temperatura corporal ($r = 0.48$, $p = 0.01$), sin embargo, ninguna de las otras variables clínicas incluidas en el estudio para evaluar la gravedad del padecimiento ni las citocinas se asociaron con la disminución en la ingestión de energía. Por esta razón, los pacientes se estratificaron de acuerdo al valor de la proteína C reactiva. Diecisiete pacientes presentaron proteína C reactiva positiva y en 9 fue negativa o no se determinó. Estratificada por PCR la

IL-1 fue mayor en el grupo de individuos con PCR positiva que en el grupo con PCR negativa con una $p = 0.08$ (Media \pm EE de 1.2 ± 0.1 Vs. 1.0 ± 0.1 ng/L) Fig. N° 1, pero no hubo diferencia ni en el TNF ni en la leptina (Fig. N° 2 y N° 3). La disminución de la ingestión de energía se asoció significativamente con las concentraciones séricas de IL-1 β y TNF α en la fase aguda sólo en el grupo de pacientes con proteína C reactiva positiva. Así, a mayor concentración de IL-1 β y TNF α en la fase aguda, mayor fue la disminución del consumo de energía. En cambio, en los pacientes que ingresaron con proteína C reactiva negativa, la disminución del consumo de energía no se asoció con ninguna de las citocinas (Cuadro N° 7).

En resumen, el consumo de energía fue menor durante la fase aguda de la infección comparada con el de la convalecencia. La ingesta de energía se asoció con mayores concentraciones séricas de IL-1 β y TNF α pero no con la leptina no tuvo ningún efecto.

Cuadro N° 7. Asociación entre la ingestión de energía y las concentraciones séricas de citocinas en un grupo de niños hospitalizados con neumonía de acuerdo a la proteína C reactiva.

	Coficiente	DE	Valor p	R2
Proteína C reactiva positiva (n = 17)				
			0.001	0.62
Constante	5.2	6.1	0.41	
IL-1 β	-27.7	7.6	0.003	
TNF α	-8.1	4.0	0.06	
Proteína C reactiva negativa (n = 9)				
			0.54	0.27
Constante	-37.4	15.1	0.07	
IL-1 β	43.6	36.3	0.30	
TNF α	-9.1	14.2	0.56	

SUBGRUPO DE PACIENTES QUE REINGRESO.

Del total de la muestra, 11 pacientes se hospitalizaron nuevamente durante 3 días 3 semanas después de que fueron dados de alta para evaluar el consumo de energía y las concentraciones de citocinas y leptina en la fase de salud y no en la etapa de convalecencia. Todos excepto 2 de estos 11 pacientes pertenecieron al grupo de proteína C reactiva positiva durante la fase aguda.

De los 4 niños que presentaron desnutrición en la fase aguda, sólo los 2 con desnutrición crónica reingresaron para su estudio en la fase de salud. Ninguno de los niños incluidos en esta fase del estudio presentaron desnutrición aguda. No hubo diferencia en el estado nutricional comparando la fase aguda con la convalecencia en el de peso/edad ($p = 0.05$) mientras que el de talla/edad y de peso/talla no se modificaron (Cuadro N° 8).

Cuadro N° 8. Indicadores del estado nutricional en niños menores de un año con neumonía en la fase aguda y de salud.*

Puntaje Z	Fase	
	Aguda	Salud
Peso/Edad	-1.55 ± 0.56	-1.41 ± 0.58
Talla/Edad	-1.26 ± 0.66	-1.26 ± 0.52
Peso/Talla	-1.16 ± 0.49	-0.95 ± 0.46

* Valores reportados en Media ± EE.

Consumo de energía.

La ingestión de energía en la fase aguda fue menor que la que tuvieron cuando estaban sanos en 9 de los 11 niños (91%). En promedio, el consumo energético en la fase de salud comparado con la etapa aguda el aumento fue del 34% ($p < 0.001$) (Cuadro N° 9). La magnitud en el aumento del consumo de energía en esta muestra fue mayor que cuando comparamos con la fase de convalecencia (22%, Cuadro 3).

Cuadro N° 9. Patrón de consumo de energía en una muestra de niños hospitalizados con neumonía.*

Variables	Fase		Cambio
	Aguda	Salud	Relativo
Ingesta Total por Día			
Energía ¹	62 ± 8.8	93 ± 8.8	0.66 ± 0.1 ^a
Ingesta energética láctea ¹	53.3 ± 12.0	75.9 ± 11.8	0.77 ± 0.1 ^a
Ingesta energética de alimento sólido ¹	22.2 ± 5.2	42.4 ± 11.5	0.80 ± 0.1

* Valores reportados en Media ± EE. ¹Kcal/kg/día.

^a Prueba t-pareada: $p < 0.001$

TESIS
UNIVERSIDAD
NACIONAL

Concentraciones de Citocinas al Reingreso.

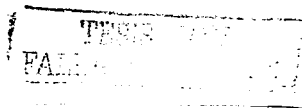
Las concentraciones séricas de IL-1 β y de TNF α fueron mayores en la fase aguda que en la de salud, aunque no alcanzaron significancia estadística. En cambio, las concentraciones de Leptina fueron menores 42% en la fase aguda que en estado de salud ($p < 0.05$). (Cuadro N° 10)

Cuadro N° 10. Concentraciones séricas de citocinas y leptina en niños con neumonía.*

Variables	N	Fase		Cambio Relativo
		Aguda	Salud	
IL-1 ¹	11	2.2 \pm 1.4	2.0 \pm 1.5	1.31 \pm 0.3
TNF ¹	10	9.3 \pm 2.1	8.3 \pm 2.1	1.45 \pm 0.4
Leptina ¹	9	7.0 \pm 1.6	1.7 \pm 1.4	0.58 \pm 0.2 ^a

* Valores reportados en Media \pm EE. ¹pg/mL. ^a $p < 0.05$

En resumen, en este análisis la disminución en el consumo de energía fue de mayor magnitud que la detectada en el análisis previo, pero no hubo diferencia en las concentraciones de citocinas. Aunque esperábamos una mayor concentración de leptina en la fase aguda, se detectó un aumento significativo en la fase de salud por lo que se decidió analizar otras variables que pudieran influir en los resultados, como el tipo de alimentación.



RESULTADOS POR TIPO DE ALIMENTACIÓN GRUPO COMPLETO

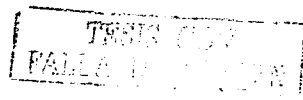
Aunque sólo 16 de los 26 pacientes eran alimentados al seno materno al momento del estudio, todos habían recibido leche humana antes de cambiar a fórmula. El cuadro N° 11 presenta las características nutricionales por tipo de alimentación de la muestra estudiada. El promedio de edad de los niños alimentados con leche humana fue significativamente menor que el de los pacientes del grupo alimentado con fórmula láctea. En los indicadores del estado nutricional se encontraron en igualdad de circunstancias.

Cuadro N° 11. Características generales de los niños hospitalizados con neumonía.*

Variables	Fase Aguda	
	SM (n = 16)	F (n = 10)
Sexo F/M	5/11	4/6
Edad ¹	3.2 ± 0.7 ^a	7.1 ± 1.2
Puntaje Z		
Peso/edad	-1.1 ± 0.3	-0.9 ± 0.4
Talla/edad	-0.9 ± 0.3	-0.5 ± 0.4
Peso/talla	-0.7 ± 0.3	-0.8 ± 0.3
Circunferencia brazo ³	13.0 ± 0.8	13.0 ± 0.9
Pliegue cutáneo tricipital ⁴	8.0 ± 3.7	8.0 ± 3.8
Hemoglobina ⁵	12.0 ± 0.5	11.0 ± 0.4

* Valores reportados en Media ± EE. ¹meses, ²Kg, ³cm, ⁴mm, ⁵g/dL.

a p < 0.01 SM = Seno Materno, F = Fórmula.



Indicadores de la gravedad del padecimiento.

La duración de la estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos, pero la temperatura corporal y la frecuencia cardiaca fueron menores en el grupo de niños alimentados con leche humana ($p < 0.01$). El porcentaje de niños con proteína C reactiva positiva fue similar en ambos grupos (Cuadro N° 12).

Cuadro N° 12. Variables clínicas asociadas con la gravedad del padecimiento en niños hospitalizados con neumonía.*

Variables	Fase Aguda	
	SM ($n = 16$)	F ($n = 10$)
Estancia hospitalaria ¹	4.0 ± 0.4	4.0 ± 0.5
Temperatura ²	36.8 ± 0.2 ^a	37.7 ± 0.3
Frecuencia Cardiaca ³	140.0 ± 3.0 ^a	155.0 ± 6.0
Frecuencia Respiratoria ⁴	60.0 ± 3.5	58.0 ± 3.2
Leucocitos ⁵	12,500 ± 960	14,100 ± 1100
% de Linfocitos	51.0 ± 3.8	51.0 ± 5.6
% de Segmentados	43.0 ± 3.8	44.0 ± 5.1
% de Bandas	3.0 ± 1.0	4.0 ± 2.4
Número de Plaquetas x 1000	345 ± 20.0	350 ± 76.0
Proteína C Reactiva Positiva ⁶	62	70

* Valores reportados en Media ± EE. ¹ días, ² Celsius, ³ latido x minuto,

⁴ respiraciones x minuto, ⁵ células/mm³, ⁶ porcentaje. ^a $p < 0.01$



Consumo de energía.

Con respecto al consumo de energía, ambos grupos, los alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula disminuyeron significativamente el consumo de energía en la fase aguda (Cuadro N° 13).

Cuadro N° 13. Patrón de consumo de energía en una muestra de niños hospitalizados con neumonía, ajustada por peso corporal.*

Variables	SM (n = 16)	F (n = 10)
Energía ¹		
Fase Aguda	60.0 ± 9.8	60.0 ± 9.8
Fase Convalecencia	83.0 ± 7.1	86.0 ± 10.0
Cambio Relativo	0.81 ± 0.05 ^a	0.74 ± 0.08 ^a
Ingesta energética láctea ¹		
Fase Aguda	53.7 ± 5.4	45.0 ± 11.5
Fase Convalecencia	75.3 ± 8.1	62.2 ± 11.1
Cambio Relativo	0.78 ± 0.05 ^a	0.83 ± 0.04 ^a
Ingesta energética de alimento sólido ¹		
Fase Aguda	16.0 ± 5.5	16.3 ± 5.2
Fase Convalecencia	20.6 ± 2.3	29.8 ± 7.5
Cambio Relativo	0.95 ± 0.03	0.87 ± 0.07 ^a

* Valores reportados en Media ± EE.

¹Kcal/kg/día, ^a p < 0.001

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Concentraciones de Citocinas.

En ambos grupos, el aumento en las concentraciones de IL-1, fue significativo. El grupo de niños alimentados con fórmula presentó mayor incremento que el de los niños alimentados al seno materno. Así también, el grupo de fórmula presentó concentraciones de leptina significativamente más altas en la fase aguda que en la de convalecencia, mientras que en el grupo de niños alimentados con leche humana no se modificó. (Cuadro N° 14).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

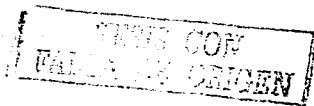
Cuadro N° 14. Cambio en las concentraciones séricas de citocinas y leptina en niños con neumonía estratificados por tipo de alimentación.*

Citocina	Seno Materno (n = 15)	Fórmula (n = 10)	Valor de p ^a
IL-1¹			
Fase Aguda	2.1 ± 1.2	4.5 ± 1.5	
Fase Convalecencia	1.8 ± 1.2	3.7 ± 1.5	
Cambio Relativo ²	1.15 ± 1.1 ^a	1.22 ± 1.1 ^a	0.28
TNF¹			
Fase Aguda	5.9 ± 1.6	20.5 ± 2.0	
Fase Convalecencia	5.9 ± 1.6	18.8 ± 1.8	
Cambio Relativo ²	1.00 ± 1.1	1.09 ± 1.3	0.40
Leptina¹			
Fase Aguda	7.6 ± 15.0	10.9 ± 13.0	
Fase Convalecencia	10.3 ± 14.0	5.5 ± 14.0	
Cambio Relativo ²	0.74 ± 1.2	1.98 ± 1.4 ^{a,b}	0.009

* Valores reportados en Media ± EE, ¹pg/mL, ²% al ingreso comparado con el egreso.

^a Comparando ingreso Vs. Egreso, p < 0.05.

^b Comparando Fórmula Vs. Seno Materno, p < 0.05.

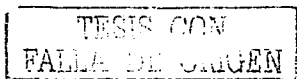


10. DISCUSION

En este estudio reportamos que la disminución en la ingesta energética que se presenta en las infecciones se asocia con elevación de las citocinas pro inflamatorias IL-1 β y TNF α en niños lactantes con neumonía, pero no se asocia con cambios en la concentración sérica de leptina.

La asociación entre la pérdida del apetito y las infecciones ya ha sido demostrada previamente con estudios experimentales en ratas (69, 121), y en adultos con voluntarios sanos (84, 158). En estos estudios se administraron dosis farmacológicas de las citocinas, resultando en una disminución muy importante en el consumo de alimentos. En este estudio, nosotros analizamos la relación entre la disminución del consumo de energía y las concentraciones de citocinas en un modelo de infección in vivo (neumonía), encontrando una relación inversa entre concentraciones altas de citocinas y consumo de energía menor.

Hasta nuestro conocimiento, este estudio es el primero que analiza la asociación entre pérdida del apetito y citocinas en niños lactantes. Una de las razones por las que no se han realizado estos estudios, es por la limitación ética que representa el realizar un experimento en el que se requiere la exposición a un estímulo infeccioso con mediciones antes y después del mismo. En este diseño longitudinal, nosotros comparamos la ingestión de energía y las concentraciones de citocinas el primer día de ingreso (Fase Aguda), con las del día del egreso (Fase de Convalecencia) y las de 3 semanas después (Fase de Salud). Aunque la ingestión de energía fue diferente entre estas etapas, solo encontramos diferencias en las concentraciones de IL-1 β . Es posible que la comparación con



etapas posteriores a la infección (fase de salud), en lugar de comparar con los niveles basales previos a la neumonía, no nos permitió detectar diferencias en caso de que las hubiera. Una segunda explicación es que las citocinas no hubieran regresado aún a la basal en la fase de convalecencia y la otra explicación es que la amplia variabilidad en la concentración sérica de citocinas requiere un tamaño de muestra mayor para encontrar diferencias.

No obstante, la estratificación de los niños de acuerdo a la proteína C reactiva nos permitió encontrar una asociación importante entre las concentraciones de citocinas y la disminución del consumo de energía en los individuos con proteína C reactiva positiva. Esto sugiere que la determinación de esta proteína es un buen indicador de la gravedad del padecimiento ya que en estudios anteriores se ha reportado que la elevación de las citocinas, particularmente la IL-6, se asocia directamente con la producción de proteína C reactiva.

La disminución en la ingestión de energía que presentaron los niños en este estudio fue tanto a expensas de alimentos sólidos como de líquidos. Este hallazgo está en contra de lo propuesto por otros autores que refieren que los lactantes disminuyen únicamente la ingestión de alimentos sólidos pero continúan la ingestión de leche materna (99,149). La diferencia de los resultados de nuestro estudio podría explicarse porque en los estudios mencionados se analizaron episodios de infección leves, ya que fueron tratados en su domicilio, mientras que este estudio incluyó pacientes con infecciones graves que ameritaron ser tratadas en el hospital y por lo tanto la magnitud en la disminución de la ingestión de energía y la elevación de las citocinas fue mayor. Al analizar los resultados por el

tipo de alimentación se observó incluso que algunos de estos indicadores de gravedad, como la temperatura corporal, las frecuencias cardíaca y respiratoria se elevaron por arriba de valores normales de referencia para edad en los niños alimentados con fórmula láctea.

Otro hallazgo fue que, aunque la concentración de leptina en la fase aguda fue 13% mayor que la encontrada en la fase de convalecencia, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.20$). Es posible que en esta fase de convalecencia las cifras de leptina (igual que con las citocinas), no hayan regresado aún a niveles basales. Por otra parte, al analizar solamente los 11 niños que reingresaron 3 semanas después, se encontró una elevación del 60% ($p < 0.05$) en la concentración de leptina en la fase de salud comparada con la fase aguda. Esto puede ser explicado por la recuperación en el estado de nutrición de los niños como se aprecia al mejorar el peso de los niños en relación con la edad (Cuadro 8), de tal manera que al aumentar las reservas de grasa de los niños, aumentaron también las concentraciones de leptina.

En este estudio no encontramos una asociación entre la pérdida del apetito y la elevación de leptina. Es posible que otros factores puedan influir en esta asociación, por ejemplo el tipo de alimentación. En un estudio previo realizado en nuestro laboratorio encontramos que después de la aplicación de la vacuna cuádruple (contra *difteria*, *pertusis*, *tétanos* y *H. influenzae*) la leptina se elevó únicamente en los niños alimentados con fórmula, mientras que en los alimentados al seno materno no se modificó (159). En el presente estudio 55% de los niños estaba siendo alimentado al seno materno y el resto de ellos habían

recibido este tipo de alimentación antes de cambiar a fórmula. Por lo tanto es posible que esta muestra en particular no sea representativa del comportamiento de la leptina durante una infección.

11. CONCLUSIONES.

En conclusión, la anorexia que se presenta en los niños durante los episodios infecciosos se asocia directamente con las concentraciones de las citocinas IL-1 β y TNF α . El papel de la leptina como mediador de esta respuesta anoréxica deberá ser investigado con otro tipo de diseño en el que se controle por el estado de nutrición y el tipo de alimentación.

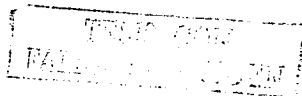
12. BIBLIOGRAFIA.

1. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. Rev Infect Dis 1991; 13 Suppl 6: S454-62
2. Estadísticas Vitales. Capítulo: Mortalidad. Principales causas de mortalidad general. Estados Unidos Mexicanos, 1997. INEGI, SSA/DGEI, 1998.
3. Estadísticas Vitales. Capítulo: Mortalidad. Principales causas de mortalidad infantil. Estados Unidos Mexicanos, 1997. INEGI, SSA/DGEI, 1998.
4. Exton MS. Infection-induced anorexia: active host defense strategy. *Appelite* 1997; 29(3): 369-83.
5. Robbins, Stanly L. Inflamación y reparación. En: Robbins, Stanly L. Patología estructural y funcional. 5ª Ed. McGraw-Hill, México 1997; 57-104
6. Tracey KJ, Cerami A. Metabolic Responses to Cachectin/TNF. *Ann NY Acad Sci* 1990; 587: 325-31
7. Plata-Salaman CR, Borkoski JP. Chemokines/intercrines and central regulation of feeding. *Am J Physiol* 1994; 266: R1711-5
8. Mosmann T. CYTOKINES AND IMMUNE REGULATION. In: Rich R, Fleisher T, Schwartz B, Shearer W, Strober W. *Clinical Immunology*. 1st. Edit. Mosby. St. Louis, Missouri 1996: 217-30
9. Durum SK, Muegge K. CYTOKINES LINKING THE IMMUNE AND INFLAMMATORY SYSTEMS: IL-1, TNF, IL-6, IFN- α β , AND TGF- β . In:

- Rich R, Fleisher T, Schwartz B, Shearer W, Strober W. Clinical Immunology. 1st. Edit. Mosby. St. Louis, Missouri 1996: 350-62
10. Dinarello CA, Endres S, Meydani SN, Meydani M, Hellerstein MK. Interleukin-1, Anorexia and Dietary Fatty Acids. Ann NY Acad Sci 1990; 587: 332-8
 11. Kawakami M, Watanabe N, Ogawa H, Murase T, Yamada N, Sando H, Shibata S, Oda T, Takaku F. Specificity in Metabolic Effects of Cachectin/TNF and Other Related Cytokines. Ann NY Acad Sci 1990; 587: 339-50
 12. Beutler B, Cerami A. CACHECTIN: MORE THAN A TUMOR NECROSIS FACTOR. New Engl J Med 1987; 316: 379-85
 13. Beutler B, Cerami A. The History, Properties and Biological Effects of Cachectin. Biochemistry 1988; 27: 7575-82
 14. Dinarello CA. Role of Interleukin-1 in Infectious Diseases. Immunological Reviews 1992; 127: 119-46
 15. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and Cytokines Induce Expression of Leptin, the ob Gene Product, in Hamsters. J Clin Invest 1996; 97: 2152-7
 16. Sarraf P, Frederich RC, Turner ME et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: Potential role in inflammatory anorexia. J Exp Med 1997; 185: 171-5
 17. Piekkala P, Kero P, Tenovuuo A, Sillanpaa M, Erkkola R. Infant mortality in a region of Finland, 1969-1982. Eur J Pediatr 1986; 145: 467-70



18. Kumate-Rodríguez J. La mortalidad infantil en México. *Gac Med Méx* 1990;126(6):475-9.
19. Infant mortality rates, fetal mortality rates, and perinatal mortality rates, according to race: United States, selected years 1950-96. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics
20. Kleinman JC, Kiely JL. Postneonatal mortality in the United States: an international perspective. *Pediatrics* 1990;86(6 Pt2):1091-7.
21. Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobirino DM. Annual summary of vital statistics-1997. *Pediatrics* 1998;102(6):1333-49.
22. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281(1):61-6.
23. Huffman SL, Martin L. Child nutrition, birth spacing, and child mortality. *Ann N Y Acad Sci* 1994;709:236-48.
24. Mortalidad según grupos de edad de 1980 a 1989 y del CONAPO de 1990 a 1997 Proyecciones del CEPS. INEGI, SSA/DGEI 1998.
25. Dohi-Fujii B, Godoy-Olvera LM, Durazo-Ortiz J. Terapia de hidratación oral: análisis de resultados e impacto en la hospitalización y mortalidad de niños con diarrea. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50(11):797-802.
26. Gordillo-Paniagua G, Hernández-Rodríguez O. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48(9):656-62.
27. Ramírez-Mayans J. Reflujo gastroesofágico en niños. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61(4 Suppl 2):S111-3.



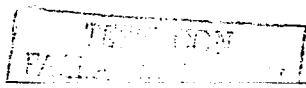
28. Garduño-Espinosa J, Campos-Leyva MER, Fajardo-Gutiérrez A, Márquez-Enriquez LM, Martínez-García MC. Factores pronósticos en una unidad de terapia intensiva pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48(11):800-6.
29. Mas-Muñoz RL, Udaeta-Mora E, Rivera-Rueda MA, Morales-Suárez M. Infección hospitalaria en recién nacidos con ventilación mecánica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49(12):839-44.
30. García-Ramos E, Pizarro-Suarez E, Sapiain LA, Lugo de la Fuente G. Epidemiologic and etiologic study of acute respiratory infections in children under 5 years of age. *Rev Latinoam Microbiol* 1991 Apr-Sep;33(2-3):109-19.
31. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Sten M, Tarkiainen A, Ronnberg PR, Kleemola M, Makela PH, Leinonen M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Nov;17(11):986-91.
32. Villaseñor-Sierra A, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. The impact of *Haemophilus influenzae* infections on Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993 Jun;50(6):415-21.
33. Tirado R, Sarmiento RE, Bustos J, Thompson O, Gomez B. Occurrence of respiratory syncytial virus subtypes in Mexican infants with acute lower respiratory tract disease. *Arch Med Res* 1995;26(2):121-6.
34. López-Alarcón M, Villalpando S, Fajardo A. Breast-feeding lowers the frequency and duration of acute respiratory infection and diarrhea in infants under six months of age. *J Nutr* 1997; 127: 436-43

71819

35. Bellanti JA, Kadlec JV, Escobar-Gutierrez A. Cytokines and the immune response. *Pediatr Clin North Am.* 1994 Aug;41(4):597-621.
36. Gaur S, Kesarwala H, Gavai M, Gupta M, Whitley-Williams P, Frenkel LD. Clinical immunology and infectious diseases. *Pediatr Clin North Am.* 1994 Aug;41(4):745-82.
37. Nohynek H, Teppo AM, Laine E, Leinonen M, Eskola J. Serum tumor necrosis factor- α concentrations in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *J Infect Dis* 1991;163:1029-32.
38. González-Saldaña N, Saltigeral-Simental P. Infecciones de vías respiratorias en niños. Programa de Actualización Continua en Pediatría (PAC, P-1, parte B, Libro 2) Academia Mexicana de Pediatría, A. C.-Intersistemas, S.A. de C.V. México 1996:7-43
39. Russell G. Community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;85(6):445-6.
40. McIntosh K. Current concepts: Community-Acquired Pneumonia in children. *New Engl J Med* 2002;346(6):429-37.
41. Martínez-Carbajal GG. Neumonías bacterianas. En: Hernández-Alvirez E, Furuya-Meguro MEY. Enfermedades respiratorias pediátricas. Manual Moderno Ed. México 2002: 255-266.
42. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD. Textbook of pediatric infectious diseases. USA, W. B. Saunders, 1998, Vol. 2: 273-283.
43. Schaad UB. Antibiotic therapy of childhood pneumonia. *Pediatric Pulmonology* 1999; 18 (Suppl): 146-149.



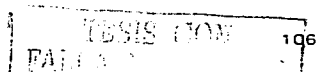
44. Correa AG, Starke JR. Bacterial pneumonias. In: Chernick V. Kendig's disorders of the respiratory tract in childre. USA, W. B. Saunders Co., 1998: 485-513.
45. Shronts EP. Basic concepts of immunology and its application to clinical nutrition. Nutr Clin Pract. 1993 Aug;8(4):177-83.
46. Adams DH, Nash GB. Disturbances of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology. Br J Anaesth 1996;77:17-31.
47. Maclouf J, Folco G, patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: Constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. Thromb Haemost 1998;79:691-705.
48. Springer TA. Traffic signal for lymphocyte circulation and leucocyte migration: The multistep paradigm. Cell 1994; 76: 301
49. Rothlein R. Overview of leukocyte adhesion. Neurology 1997; 49(suppl 4): S3-4.
50. Besedovsky H, Del Rey A. Immune-Neuro-Endocrine Interactions: Facts and Hypotheses. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. Endocr Rev 1996;17(1):64-102.
51. Dinarello CA. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. J Biol Regul Homeost Agents 1997;11:91-103.
52. Feldman M. Cytokine receptors. In: Baxter A and Ross ed. Cytokine interactions and their control. Wiley, New York 1991, pp27-38.



53. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989;10:299-304.
54. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;16:457-99.
55. Saklatvala J, O'Neill L. Interleukin-1 signal transduction. In: *Cytokine interactions and their control*. Baxter A, Ross R (ed). New York: Wiley, 1991:15-26.
56. Mermod JJ. Cytokine action in vivo. In: *Cytokine interactions and their control*. Baxter A, Ross R ed. New York: Wiley, 1991:117-24.
57. Muñoz E, Beutler U, Subyaga A, Huber BT. IL-1 activates two separate signal transduction pathways in T helper type II cells. *J Immunol* 1990;144:964-9.
58. Dascombe MJ, Rothwell NJ, Sagay BO, Stock MJ. Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin-1 beta in the rat. *Am J Physiol* 1989;256:E7-11.
59. Rothwell NJ. CRF is involved in the pyrogenic and thermogenic effects of interleukin-1 beta in the rat. *Am J Physiol* 1989;256:E111-5.
60. Plata-Salaman CR. Brain mechanisms in cytokine-induced anorexia. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:25-41.
61. Pfizenmaier K, Himmler A, Schutze S, Scheurich P, Kronke M. TNF receptors and TNF signal transduction. In: *Tumor Necrosis Factor. The molecules and their emerging role in medicine*. Beutler B, ed. New York: Raven Press, 1992:439-72.

62. Brett J, Gerlach H, Nawroth P, Seinberg S, Godman G, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med* 1989;169:1977-91.
63. Clark MA, Chen M-J, Crooke ST, Bomalaski SJ. Tumour necrosis factor (cachectin) induces phospholipase A2 activity and synthesis of a phospholipase A2-activating protein in endothelial cells. *Biochem J* 1988;250:125-32.
64. Smith MR, Munger WE, Kung H-F, Takacs L, Durum SK. Direct evidence for an intracellular role for tumor necrosis factor alpha. *J Immunol* 1990;144:162-9.
65. Lowenthal JW, Ballard DW, Boehnlein E, Greene WC. Tumor necrosis factor alpha induces protein that binds specifically to kappa B-like enhancer elements and regulate interleukin-2 receptor alpha-chain gene expression in primary human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3331-5.
66. Klasing KC. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J Nutr* 1988;118:1436-46.
67. Martorell R, Yarbrough C, Yarbrough S, Klein RE. The impact of ordinary illnesses on the dietary intakes of malnourished children. *Am J Nutr* 1980;33:345-50.
68. Larson SJ, Collins SM, Weingarten HP. Dissociation of temperature changes and anorexia after experimental colitis and LPS administration in rats. *Am J Physiol* 1996;271:R967-72.

69. McCarthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Suppression of food intake during infection: is interleukin-1 involved? *Am J Clin Nutr* 1985;42:1179-82.
70. Plata-Salaman CR. Immunomodulators and feeding regulation. A humoral link between the immune and nervous system. *Brain Behav Immun* 1989;3:193-213.
71. Gayle D, Ilyin SE, Miele ME, Plata-Salaman CR. Modulation of TNF- α mRNA production in rat C6 glioma cells by TNF- α , IL-1 β , IL-6 and INF- α : in vitro análisis of cytokine-cytokine interactions. *Brain Res Bull* 1998;47:231-5.
72. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and Cytokines Induce Expression of Leptin, the ob Gene Product, in Hamsters. *J Clin Invest* 1996;97:2152-7.
73. Bornstein SR, Preas HL, Chrousos GP, Suffredini AF. Circulating leptin levels during acute experimental endotoxemia and antiinflammatory therapy in humans. *J Infect Dis* 1998;178:887-90.
74. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG, Smith JW, Gause BL, COP WC. Interleukin 1 α increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol and Metab* 1997;82:3084-6.
75. Daun JM, McCarthy DO. The role of cholecystokinin in interleukin-1 induced anorexia. *Physiol Behav* 1993;54:237-241.
76. Meszaros K, Bagby GJ, Lang CH, Spitzer JJ. Increased uptake and phosphorylation of 2-deoxyglucose by skeletal muscles in endotoxin-treated rats. *Am J Physiol* 1987;253:E33-9.

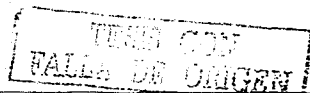


77. Lee MD, Zentella A, Pécala PH, Cerami A. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:2590-4.
78. Chang HR, Bistran B. The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 1998;22:156-66.
79. Flores EA, Bistran BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusión of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989;83:1614-22.
80. Dinarello CE. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627-52.
81. Goldberg AL, Kettelhut IC, Furuno K, Goldeng AL, Kettelhut IC, Furuno K, Fagan JM, Baracos V. Activation of protein breakdown and prostaglandin E2 production in rats skeletal muscle in fever is signaled by macrophage product distinct from interleukin 1 or other known monokines. *J Clin Invest* 1988;81:1378-83.
82. Beisel WR. Impact of infectious disease on the interaction between nutrition and immunity. In: *Nutrient modulation of the immune response*. Cunninham-Rundles eds. New York:1993:475-80.
83. Price SR, Mizel SB, Pekala PH. Regulation of lipoprotein lipase synthesis and 3T3-L1 adipocyte metabolism by recombinant interleukin 1. *Biochem Biophys Acta* 1986;889:374-381.

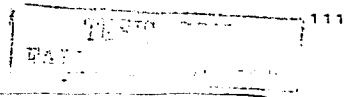
84. Warren RS, Starnes HF, Gabrilove JL, Oettgen HF, Brennan MF. The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans. *Arch Surg* 1987;122:1396-400.
85. Barber EF, Cousins RJ. Interleukin-1. Stimulated induction of ceruloplasmin synthesis in normal and copper-deficient rats. *J Nutr* 1988;118:375-81.
86. Goldblum SE, Cohen DA, Jay M, McClain CJ. Interleukin 1 induced depression of iron and zinc: role of granulocytes and lactoferrin. *Am J Physiol* 1987;252:E27-32.
87. Tanaka T, Araki E, Nitta K, Tateno M. Recombinant human tumor necrosis factor depresses serum iron in mice. *J Biol Res Mod* 1987;6:484-8.
88. Broxmeier HE, Williams DE, Lu L, Cooper S, Anderson SL, Beyer GS, Hoffman R, Rubin BY. The suppressive influences of human tumor necrosis factor on bone marrow hematopoietic progenitor cells from normal donors and patients with leukemia: synergism of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *J Immunol* 1986;136:4487-95.
89. Besedovsky H, Del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1986;233:652-4.
90. Sharp BM, Matta SG, Peterson PK, Newton R, Chao C, McAllen K. Tumor necrosis factor α is a potent ACTH secretagogue: comparison to interleukin-1 β . *Endocrinology* 1989;124:3131-3.

91. Dayer JM, Dubuis JM, Kaiser C, Burger AG. Inhibition of rat thyroid function by human interleukin-1 β . *J Leukocyte Biol* 1987;42:614.
92. Rothwell NJ, Grimble RF. Metabolic and nutritional effects of TNF. In: Tumor necrosis factor: The molecules and their emerging role in medicine. Beutler B ed. New York: Raven Press Ltd, 1992:237-54.
93. Spinass GA, Hansen BS, Linde S, Castren W, Molvig J, Mandrup-Poulsen T, Dinarello CA, Nielsen JH, Nerup J. Interleukin-1 dose-dependently affects the biosynthesis of (pro)insulin in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetologia* 1987;30:474-80.
94. Sandler S, Andersson A, Hellerstrom C. Inhibitory effects of interleukin 1 on pancreatic islets. *Endocrinology* 1987;121:1424-31.
95. Jason JM, Nieburg P, Marks JS. Mortality and infectious disease associated with infant-feeding practices in developing countries. *Pediatrics* 1984;74(4Pt2):702-27.
96. Goldman AS, Thorpe LW, Goldblum RM, Hanson LA. Anti-inflammatory properties of human milk. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:689-95.
97. Victora CG, Vaughan JP, Nobel LC, Lombardi C, Teixeira AM, Fuschs SMC, Moreira LB, Gigante LP, Barros FC. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987;8:319-21.
98. Hoyle B, Yunus M, Chen LC. Breast-feeding and food intake among children with acute diarrheal disease. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2365-71.

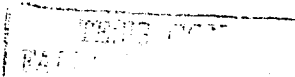
99. Brown KH, Stallings RY, de Kanashiro HC, Lopez de Romana G, Black RE. Effects of common illnesses on infants energy intakes from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Huascar (Lima), Peru. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1005-13.
100. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, Robaldo J, Maffey AF, Bayley-Bustamante G, Grinstein S. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr* 1994; 124: 714-20.
101. Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT, McCawley L, Fein J, Corcoran L, Sirin S, Harris MC. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995;126:872-6.
102. Zhang YR, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-31.
103. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:4242-5.
104. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese human. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
105. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2771-6.



106. Baumann H, Morella KK, White DW. The full length-leptin receptors has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:8374-8.
107. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. Cell 1995;83:1263-71.
108. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets on leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 1996;98:1101-6.
109. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JR, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. Nature 1997;389:374-7.
110. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. Clin Endocrinol 1998;49:551-67.
111. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. J Clin Invest 1996;97:1344-7.
112. Zheng D, Jones JP, Usala SJ, Dohm GL. Differential expression of ob mRNA in rat adipose tissues in response to insulin. Biochem Biophys Res Commun 1996;218:434-7.
113. Sliker LJ, Sloop KW, Surgace PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. J Biol Biochem 1996;271:5301-4.



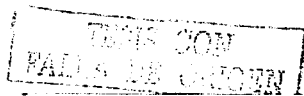
114. Lusheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, Loudon AS, Rothwell NJ. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7047-52.
115. Granowitz EV, Porat R, Dinarello CA. Circulating leptin during experimental endotoxemia in humans. J Infect Dis 1999;79:1313-4.
116. Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahi P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth P. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. J Clin Invest Metab 1997;82:4080-2.
117. Arnalich F, Lopez J, Codoceo R, Jimenez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. J Infect Dis 1999;180:908-11.
118. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. Life Sciences 1995;57:1011-26.
119. Kent S, Bret-Dibat JL, Kelley KW, Dantzer R. Mechanisms of sickness-induced decreases in food-motivated behavior. Neurosciences Biobehav Rev 1996;20:171-5.
120. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-1-induced anorexia in the rat: Influence of prostaglandins. J Clin Invest 1989;84:228-35.
121. Plata-Salaman GR, Oomura Y, Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system. Brain Res 1988;448:106-14.



122. Socher SH, Friedman A, Martinez D. Recombinant human tumor necrosis factor induces acute reduction in food intake and body weight in mice. *J Exp Med* 1988;167:1957-62.
123. Berkenbosch F, Van Oers J, Del Rey A, Tilders F, Besedovsky HO. Corticotropin releasing factor producing neurones in the rat activated by interleukin-1. *Science* 1987;38:524-6.
124. Mealy K, van Lanschot JJB, Robinson BG, Rounds J, Wilmore DW. Are the catabolic effects of tumor necrosis factor mediated by glucocorticoids? *Arch Surg* 1990;125:42-8.
125. Gayle D, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Central nervous system, IL-1 beta system and neuropeptide Y mRNAs during IL-1 beta induced anorexia in rats. *Brain Res Bull* 1997; 4: 311-7.
126. Ilyin SE, Gayle D, Flynn MC, Plata-Salaman CR. Interleukin-1 beta system (ligand, receptor type I, receptor accessory protein and receptor antagonist), TNF-alpha, TGF-beta and neuropeptide Y mRNAs in specific brain regions during bacterial LPS-induced anorexia. *Brain Res Bull* 1998;45:507-15.
127. Garza C, Butte NF. Energy intakes of human milk-fed infants during the first year. *J Pediatr* 1990;117:S124-31.
128. Dewey KG, Lonnerdal B. Milk and nutrient intake of breast-fed infants from 1 to 6 months: relative to growth and fatness. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:497-506.

129. Butte NF, Wong WW, Garza C, Stuff JE, Smith EO, Klein PD, Nichols BL. Energy requirements of breast-fed infants. *J Am Coll Nutr* 1991;10(3)190-5.
130. Butte NF, Smith ED, Garza C. Energy utilization of breast-fed and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1990;51:350-8.
131. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA, Salmenpera L, Whitehead RG, Yeung DL, and the WHO Working Group on Infants Growth. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis o US, Canadian, and European data sets. *Pediatrics* 1995;96:495-503.
132. WHO Working Group on Infant Growth, Nutrition Unit. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. *Bull WHO* 1995;73:165-74.
133. Hanson LA, Ahlsteadt S, Andersson B, Carlsson B, Fallstrom SP, Mellander L, Porras O, Soderstrom T, Svanborg C. Effects of breastfeeding on the baby and on its immune system. *Pediatrics* 1996;17:34-9.
134. Hall B. Changing composition of human milk and early development of an appetite control. *Lancet* 1975;1(7910):779-81.
135. Davies DP. Infants self-regulation of food intake. *Lancet* 1975;2:366-7.
136. Ounsted M, Sleight G. The infant's self-regulation of food intake and weight gain. *Lancet* 1975;1:1393-7.
137. Dewey KG, Lonnerdal B. Infant self-regulation of breast milk intake. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:893-8.

138. Garza C, Stuff J, Butte N. Growth of the breast-fed infant. In: Goldman AS, Atkinson SA, Hanson LA, eds. Human lactation. 3. The effects of human milk upon the recipient infant. New York: Plenum Press, 1989:109-21.
139. Birch LL, Hohnson SL, Andresen G, Peters JC, Schulte MC. Variability of young children's energy intake. N Engl J Med 1991;324:232-5.
140. Shea S, Stein AD, Basch CE, Contento IR, Zybert P. Variability and self-regulation in young children in their everyday environment. Pediatrics 1992;90:542-6.
141. Murray MJ, Murray AB. Anorexia of infection as a mechanism of host defense. Am J Clin Nutr 1979;32:593-6.
142. WHO. Infant Feeding. The physiological basis. Edited by James Akre. World Health Organization, WHO. Geneva, Switzerland. 1990:85-95.
143. Exton MS. Infection-induced anorexia: Active host defense strategy. Appetite 1997;29:369-83.
144. Molla A, Molla AM, Rahim A, Sarker Sa, Mozaffar Z, Rahaman M. Intake and absorption of nutrients in children with cholera and rotavirus infection during acute diarrhea and after recovery. Nutr Res 1982;2:233-42.
145. Molla AM, Molla A, Sarker SA, Rahaman MM. Food intake during and after recovery from diarrhea in children. IN: Chen LC, Scrimshaw NS, eds. Diarrhea and malnutrition. New York: Plenum Press 1983;113-23.
146. Brown KH, Pérez F. Determinants of dietary intake during childhood diarrhea and implications for appropriate therapy. Acta Paediatr Suppl 1992;381:127-32.



147. Mata LJ. Effect of infection on food intake and the nutritional state: Perspectives as viewed from the village. *Am J Nutr* 1977;30:1217-27.
148. Pereira SM, Begum A. The influence of illnesses on the food intake of young children. *Intl J Epidemiol* 1987;6:445-50.
149. Dickin KL, Brown KH, Fagbule D, Adedoyin M, Gittelsohn J, Esrey A, Gbolahan AO. Effect of diarrhoea on dietary intake by infants and young children in rural villages of Kwara State, Nigeria. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:307-17.
150. Bentley ME, Stallings RY, Fukumoto M, Elder JA. Maternal feeding behavior and child acceptance of food during diarrhea, convalescence, and health in the Central Sierra of Peru. *Am J Pub Health* 1991;81:43-7.
151. McCarthy DO. The role of fever in appetite suppression after endotoxin administration. *Am J Clin Nutr* 1984;40:310-6.
152. Kwiatkowski D, Hill AVS, Sambou I, Twumasi P, Castracane J, Manogue KR, Cerami A, Brewster DR, Greenwood BM. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1990;336:1201-4.
153. Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, Frass M, Graninger W. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respi Crit Care Med* 1997;156:825-32.
154. Rahman MM, Kabir I, Mahalanabis D, Malek MA. Decreased food intake in children with severe dysentery due to *Shigella dysenteriae* 1 infection. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:833-8.



155. Nohynek H, Teppo AM, Laine E, Leinonen M, Eskola J. Serum tumor necrosis factor- α concentrations in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *J Infect Dis* 1991; 163:1029-32.
156. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma Cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:908-11.
157. Jensen RG. Handbook of milk composition. San Diego: Academic Press, 1995: 439-43.
158. Michie HR, Sherman ML, Spriggs DR, Rounds J, Christie M, Wilmore DW. Chronic TNF infusion causes anorexia but not accelerated nitrogen loss. *Ann Surg* 1989; 209:19-24.
159. López-Alarcón M, Garza C, Habicht JP, Martínez L, Pegueros V, Villalpando S. Breastfeeding attenuates reductions in energy intake induced by a mild immunologic stimulus represented by DPTH immunization: possible roles of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and leptin. *J Nutr.* 2002 Jun;132(6):1293-8.

13. FIGURAS.

Figura N° 1. Diferencia en la elevación de las concentraciones séricas de IL-1 β (ng/L) según resultado de la PCR (0 = Negativa, 1 = Positiva) en niños con neumonía.

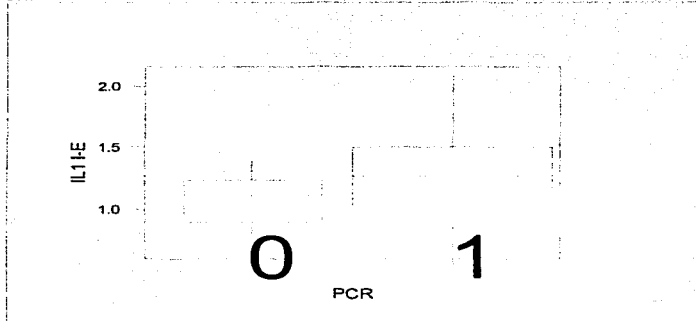


Figura N° 2. Diferencia en la elevación de las concentraciones séricas de TNF α (ng/L) según resultado de PCR (0 = Negativa, 1 = Positiva) en niños con neumonía.

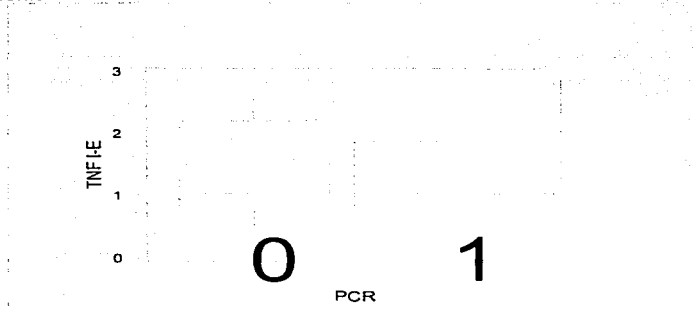
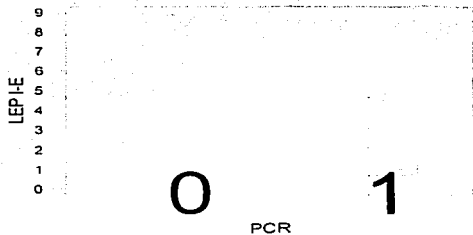


Figura N° 3. Diferencia en la elevación de las concentraciones séricas de Leptina (ng/L) según resultado de PCR (0 = Negativa, 1 = Positiva) en niños con neumonía.



TESIS
FALLA

14. APENDICES.

APENDICE A

Encuesta

Título: Asociación entre Anorexia Inducida por Infección y Niveles Séricos de Interleucina Uno Beta (IL 1-β), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α) y de Leptina en Niños Menores de un año con neumonía.

Investigador Responsable: Dra. Mardia G. López Alarcón.

Identificación:

Número: _____.

Nombre de la Madre: _____.

Nombre del Paciente: _____.

Teléfono: _____.

Antecedentes de la Madre:

Edad: _____.

Educación (Años): _____.

Estado Civil: _____.

Tabaquismo: _____.

Ocupación: _____.

Paridad: _____.

Estado de Salud: _____.

Ocupación del Padre: _____.

Ingreso mensual (Padre y Madre): _____.

Salario por persona: _____.

Características de la casa habitación:

Propia: _____.

¿Paga Renta?: _____.

¿Vive con otros familiares?: _____.

Número de habitaciones: _____

¿Tiene refrigerador?: _____

¿Características del piso de la casa?: _____

¿Cuántas personas la habitan?: _____

¿Tiene servicio de agua?: _____

¿Tiene servicio de drenaje?: _____

Características del niño:

Fecha de nacimiento: _____

Sexo: _____

Peso al nacimiento: _____

Talla al nacimiento: _____

Tipo de alimentación al nacer: _____

Si dio alimentación al seno materno, ¿por cuánto tiempo?: _____

Tipo de alimentación al momento actual: _____

¿Está recibiendo alimentos sólidos?: _____

¿Ha estado enfermo?: _____

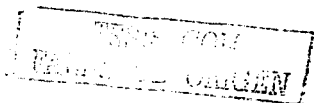
En caso de ser afirmativo, ¿De qué ha enfermado?: _____

¿Cuántas veces ha tenido diarrea?: _____

¿Cuántas veces ha tenido infecciones respiratorias?: _____

¿Ha estado hospitalizado antes?: _____

¿Por qué motivos?: _____



APENDICE B

Hoja de recolección de datos clínicos del paciente.

Nombre del Niño: _____, Número: _____.
Nombre de la Madre: _____, N° de Afiliación: _____.
Dirección: _____
Referencias para llegar al Domicilio: _____
Teléfono: _____

Evaluación Clínica:

Edad del paciente: _____.

Sexo: Femenino Masculino

Tipo de alimentación al momento actual:

- a) Seno Materno b) Fórmula láctea c) Ambos

¿Ha recibido su hija(o) leche humana?:

- a) Sí b) No

¿Por cuánto tiempo?: _____.

¿Ha recibido su hija(o) alimento sólido?:

- a) Sí b) No

Describalo: _____.

¿Ha perdido su hija(o) el apetito?:

- a) Sí b) No

RECIBIDO
FALDA
SALUD

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Fecha				
Parámetros nutricionales:				
Talla (cm)				
Peso (g)				
Circunferencia de brazo (mm)				
Pliegue cutáneo tricipital (mm)				
Exploración Física:				
Temperatura corporal (°C)				
Frecuencia cardiaca (latidos/min)				
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)				
Cianosis (Sí o No)				
Aleteo nasal (Sí o No)				
Disociación toraco-abdominal (Sí o No)				
Retracción xifoidea (Sí o No)				
Tiros Intercostales (Sí o No)				
Calificación de Silverman-Anderson				
Parámetros de Laboratorio:				
Hemoglobina (g/dl)				
Hematocrito (%)				
Leucocitos (células/mm ³)				
Linfocitos (%)				
Neutrófilos (%)				

Polimorfonucleares (%)				
Bandas (%)				
Megacariocitos (células/mm ³)				
Proteína C reactiva (Positiva, Negativa)				
Gasometría:				
pH				
PCO ₂				
PO ₂				
HCO ₃				
CO2T				
Exceso de base				
Saturación de O ₂ (%)				
Electrolitos séricos:				
Na (mEq/l)				
K (mEq/l)				
Cl (mEq/l)				
Ca (mg/dl)				
Citología de moco fecal (% PMN)				

TESIS CON
FALLO EN DEFENSA

¿Ha tenido alguna(s) complicación(es) el paciente?:

a) Sí

b) No

Describirlas en caso afirmativo: _____.

¿Ha presentado el paciente otra(s) patología(s) agregada(s)?:

a) Sí

b) No

Describirla(s) en caso afirmativo: _____.

TESIS CON
FALLA DE FONOGRAFÍA

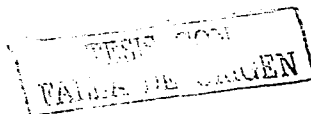
APENDICE C

HOJA DE REGISTRO DE LA PRUEBA DE PESAJE

Nombre del niño(a): _____ N° de Folio: _____

Fecha: _____ Día de seguimiento: _____ Peso c/pañal: _____ Edad: _____

<p>1 Realizó: _____</p> <p>N° de Toma: _____ Comida: _____</p> <p>Hora Inicio: _____ Total minutos _____</p> <p>Hora Termino: _____</p> <p>LM <input type="radio"/> FIA <input type="radio"/> FV <input type="radio"/> Sólido <input type="radio"/> SG <input type="radio"/></p> <p>Describir: _____</p> <p>Peso Inicial Servilleta: _____ Total g. _____</p> <p>Peso Final Servilleta: _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Inicio: _____ Consumo Total _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Final: _____</p>	<p>2 Realizó: _____</p> <p>N° de Toma: _____ Comida: _____</p> <p>Hora Inicio: _____ Total minutos _____</p> <p>Hora Termino: _____</p> <p>LM <input type="radio"/> FIA <input type="radio"/> FV <input type="radio"/> Sólido <input type="radio"/> SG <input type="radio"/></p> <p>Describir: _____</p> <p>Peso Inicial Servilleta: _____ Total g. _____</p> <p>Peso Inicial Servilleta: _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Inicio: _____ Consumo Total _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Final: _____</p>
<p>3 Realizó: _____</p> <p>N° de Toma: _____ Comida: _____</p> <p>Hora Inicio: _____ Total minutos _____</p> <p>Hora Termino: _____</p> <p>LM <input type="radio"/> FIA <input type="radio"/> FV <input type="radio"/> Sólido <input type="radio"/> SG <input type="radio"/></p> <p>Describir: _____</p> <p>Peso Inicial Servilleta: _____ Total g. _____</p> <p>Peso Final Servilleta: _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Inicio: _____ Consumo Total _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Final: _____</p>	<p>4 Realizó: _____</p> <p>N° de Toma: _____ Comida: _____</p> <p>Hora Inicio: _____ Total minutos _____</p> <p>Hora Termino: _____</p> <p>LM <input type="radio"/> FIA <input type="radio"/> FV <input type="radio"/> Sólido <input type="radio"/> SG <input type="radio"/></p> <p>Describir: _____</p> <p>Peso Inicial Servilleta: _____ Total g. _____</p> <p>Peso Inicial Servilleta: _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Inicio: _____ Consumo Total _____</p> <p>Peso Niño(a) (Vaso) Final: _____</p>



APENDICE D

HOJA DE CONCENTRADO DEL CONSUMO DE ALIMENTOS.

Nombre del niño(a): _____ N° de Folio: _____

Fecha: _____ Peso con pañal: _____

Tipo de Alimento	Cantidad Total/Día	kcal Totales por día	kcal/kg/día	N° Tomas por día	Total Minutos	Promedio Minutos/Toma

Fecha: _____ Peso con pañal: _____

Tipo de Alimento	Cantidad Total/Día	kcal Totales por día	kcal/kg/día	N° Tomas por día	Total Minutos	Promedio Minutos/Toma

Fecha: _____ Peso con pañal: _____

Tipo de Alimento	Cantidad Total/Día	kcal Totales por día	kcal/kg/día	N° Tomas por día	Total Minutos	Promedio Minutos/Toma

