

**INMUNODEPRESIÓN E INMUNORESTAURACIÓN EN NIÑOS CON DESNUTRICIÓN
PROTEICO ENERGÉTICA GRAVE****Immunodepression and immunorestauration on children with serious
proteic energetic desnutrition**

*Ricardo Sevilla

*Lourdes Zalles

*Guadalupe Belmonte

**Bernard Jambon +

**Philippe Chevalier

**Gerald Parent

**Jean Marie Dehnin

Recibido:22 abril 2009 ; Aceptado:6 de mayo 2009

RESUMEN

Ya es conocido que en niños desnutridos el sistema inmune disminuye sus funciones y provoca inmunodepresión, la cual puede ser revertida con dietas. En el presente trabajo analizamos cuales dietas son más eficientes para este propósito. De 1500 niños desnutridos graves, 211 fueron seleccionados para constituir grupos estudio y control en 5 diferentes esquemas de tratamiento. Previo consentimiento de los padres, fueron aleatorizados, controlados, según criterios de inclusión: desnutridos graves, sin infección; con técnicas previamente validadas. Se controlaron: crecimiento, infecciones, respuesta inmunitaria (recuento de subpoblaciones linfocitarias / ecografía de timo). Todos recibieron un aporte de calorías, proteínas, vitaminas: liposolubles e hidrosolubles. El Grupo I (G P L) recibió dieta inicial pobre en lactosa. El Grupo II (G Z) suplemento de zinc, el Grupo III (G M A), megadosis de vitamina A + Z n. El Grupo IV (G ZnFe) recibió zinc, hierro y vitamina A. El Grupo V: (G VM) recibió dieta rica en Arginina, lisina, leucina, isoleucina y valina además de todos los nutrientes testados en los otros grupos. El Grupo I, mejoró el aporte de nutrientes con leche sin dilución y aporte de aceite vegetal, corrigiendo el aporte calórico, vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales. En el G II se mejoró la respuesta inmunitaria, el crecimiento y control de patologías añadidas. El G III (G M A) disminuyó la prevalencia de infecciones. El G IV (Z n F e), optimizó sinérgicamente la recuperación inmunitaria y niveles de hemoglobina. El G V (G VM) mostró una mejor recuperación del timo y poblaciones linfocitarias en relación a los otros grupos ($p < 0.0001$).

El trabajo mostró secuencialmente que la inmunodepresión de niños desnutridos se puede vencer con un adecuado régimen alimentario rico en micronutrientes y aminoácidos inmunoestimulantes.

PALABRAS CLAVE: Nutrientes, Inmunodepresión, Inmunorestauración, Niños.

ABSTRACT

It's known that the immune system of malnourished children has a worst performance, and it can be reverted with an improved diet. About 1500 severe malnourished children, 211 were selected to form study groups and control in 5 different treatment schemes. Prior parental consent, were randomized, controlled, according to inclusion criteria: severe malnourished, without infection, using techniques previously validated. Were monitored: growth, infections, immune response (lymphocyte subpopulations count / ultrasound thymus). They received a supply of calories, protein, vitamins: fat soluble and water soluble. Group I (LPG) has received initial diet low in lactose. Group II (G Z) Zinc supplementation. Group III (G M A), megadoses of vitamin A + Z n. Group IV (Z n F e) received zinc, iron and vitamin A. Group V: (G VM) received a diet rich in arginine, lysine, leucine, isoleucine and valine, plus all the nutrients tested in other groups. Group I, improved nutrient raw milk and vegetable oil supply, correcting the calories, fat soluble vitamins and essential fatty acids. In Group II improved the immune response, growth and control of diseases added. Group III (G M A) decreased the prevalence of infections. The G IV (Z n F e) synergistically optimize immune recovery and levels of hemoglobin. Group V (G M V) showed better recovery of the thymus and lymphocyte populations in relation to the other groups.

The study showed that sequential immunosuppression of malnourished children can be overcome with a proper diet rich in nutrients and amino acid immunostimulants.

KEYWORDS: Nutrients, immunodepression, immunorestauration, Children

*Investigadores del CRIN/IIBISMED

** Investigadores de la Cooperación Francesa IRD

INTRODUCCIÓN

Se estima que América latina puede alimentar a 1800 millones de personas, a pesar de tener menor población, sin embargo, actualmente existen 60 millones de personas que padecen hambre y 10 millones de personas sufren desnutrición. Entre los países con los índices más altos de desnutrición crónica se encuentran Guatemala (49%), Honduras (29%), y Bolivia (27%)¹

La malnutrición, cualquiera que fuera su origen, sea por falta de alimentos, presencia de infecciones o abandono, degrada el sistema inmunitario y aumenta la vulnerabilidad del organismo. Las infecciones a su turno, provocan profundos desordenes metabólicos y un deterioro del estado nutricional que sumerge al niño en una espiral mórbita, la cual, cualquiera sea su elemento iniciador y una vez instalada, solo podrá ser contrarrestada por una adecuada intervención nutricional complementada con el tratamiento del potencial de las defensas inmunitarias.

Históricamente Scrimshaw y Chandra 1960² pusieron en evidencia la interacción sinérgica entre malnutrición - infección y la implicación del sistema inmunitario. La sinergia entre malnutrición e infección explicaría más de la mitad de muertes en los niños menores de 5 años.

El sistema inmune se encuentra constantemente activado, discriminando lo propio de lo extraño, verificado en numerosos trabajos *in vitro* e *in vivo*^{3,4}; sin embargo las variaciones genéticas, género, edad, estado de los nutrientes, flora intestinal, no son tomados en cuenta, lo que explicaría los elevados índices de muertes por esta causa.

En 1898, Heubner y Rubner publicaron por primera vez, un estudio del metabolismo y necesidades nutricionales en niños, planteando en el esquema de nutrición infantil, la importancia de las necesidades calóricas del lactante sin tomar en cuenta la capacidad gástrica del niño. Por otra parte, un estudio realizado en niños bolivianos muestra una predisposición a la intolerancia a la lactosa. 64% de los pacientes estudiados presentaron actividad de lactasa menor que el punto de corte de referencia que persistía hasta aproximadamente 3 semanas⁵. La leche humana, es el primer alimento inmunomodulador por excelencia que confiere defensas al niño lactante y varía en su riqueza de nutrientes de acuerdo a la edad, como ningún otro alimento; paradójicamente el humano es el único mamífero que utiliza regularmente la leche de otra especie.

Varios estudios, particularmente desarrollados en modelos

experimentales, han observado que la relación de algunos nutrientes y micronutrientes son fundamentales durante el periodo perinatal y posnatal ya que la presencia de una severa malnutrición ocasiona una merma importante en el crecimiento y desarrollo cognitivo, que repercute en etapas posteriores del ciclo de la vida haciendo a los individuos menos productivos, más propensos a enfermedades infecciosas y muerte a temprana edad.

El grado de deterioro mental está en relación con la duración de la desnutrición, su gravedad y la edad en que se inicia, los cambios en la conducta y performance cognitivo están íntimamente relacionados con la concentración del ácido decosahexaenoico), y demuestran las ventajas funcionales de los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados en la alimentación suplementaria de niños pretérmino⁷. El cerebro, la retina y otros tejidos neurales son particularmente ricos en ácidos grasos poliinsaturados (n-6, n-3), precursores de eicosanoides que tienen poder mediador y proinflamatorio para el funcionamiento de diferentes células y tejidos⁸.

Los alimentos contienen una variedad de nutrientes y micronutrientes que actúan sinérgicamente, por tanto, el mantenimiento de la integridad del organismo requiere un consumo constante de ellos. Es así que el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunológico cuenta poco, pero en una porción significativa, de los requerimientos de nutrientes, y que un desafío infeccioso se transforma repentinamente en un aumento importante de la demanda de nutrientes.

La mayoría de las investigaciones en el campo de la nutrición e inmunidad han sido enfocadas hacia el uso de nutrientes para modular la respuesta inmunológica, pero se ha dedicado poca atención a los requerimientos reales de nutrientes del sistema inmunológico, por ejemplo, el zinc, vital para muchas funciones que cumple en la síntesis de proteínas, de lípidos, metabolismo de glúcidos, hormonas, visión, formación del tejido óseo, equilibrio ácido base, protección de radicales libres entre las más importantes. También es crucial en la expresión genética, el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular y la regulación de señalización e inhibición de la apoptosis a nivel de las endonucleasas en el timo, órgano clave considerado el "barómetro del estado nutricional", y constituyente principal de la timulina, hormona encargada de la maduración de los linfocitos^{9,10}.

En cuanto a la vitamina "A", a pesar de trabajos contra-

dictónos, actualmente se sabe que requiere de otros nutrientes para cumplir su función, que se aprecia cuando la depleción es intensa⁸. El hierro es otro de los micronutrientes necesarios, se debe suplementar en forma temprana por las funciones que realiza a nivel de la oxigenación de los tejidos, el incremento de la capacidad cognitiva, protección de la lesión frente a radicales libres e incremento de la respuesta inmunitaria^{11,12,13,14,15}.

En los países en desarrollo son los niños los más afectados por estas deficiencias, debido a los mayores requerimientos determinados por el crecimiento¹⁶ y su reposición es indispensable para la recuperación de niños desnutridos graves.

Actualmente se conoce que la suplementación con zinc, hierro, o ambos, mejoran el nivel de absorción de la vitamina A lo cual demuestra la interacción metabólica entre ellos¹⁷, por otra parte, la adición de zinc, cobre y hierro incrementa los niveles de hemoglobina y tiene efectos positivos en el tratamiento de la diarrea¹⁸. Una deficiencia de cobre puede causar anemia y sobrecarga de hierro en los tejidos, de hecho, la anemia es una de las manifestaciones clínicas más comunes de deficiencia de cobre, y su interacción con estos micronutrientes fortalece el sistema inmunitario^{19,20}.

Estudios de meta-análisis sobre vitamina A, hierro y multimicronutrientes mostraron que la vitamina A y el hierro no tienen efecto significativo sobre el crecimiento, el último actúa solamente sobre los niveles de hemoglobina; en contraste, los multimicronutrientes provocaron incremento del crecimiento y aumento de la hemoglobina^{21,22,23,24,25}.

Por otra parte, en condiciones normales, los aminoácidos contribuyen poco al gasto energético total, ya que, en principio, sus funciones son otras. Sin embargo, el organismo puede verse obligado a oxidarlos para obtener energía como una solución de emergencia. La importancia de su uso y su deficiencia, particularmente aquellos que poseen cadena ramificada como la leucina, isoleucina, valina y asociados con la lisina y arginina tienen una íntima relación con la estructura de las hormonas tiroideas, la calidad de las proteínas; y son los principales hidrocarburos para los linfocitos que defienden el organismo.

Actualmente las investigaciones en nutrición están dirigidas a mejorar la calidad de los esquemas dietéticos; en

este sentido, el equipo CRIN demostró resultados expectables utilizando aminoácidos de cadena ramificada en dietas elaboradas con cereales producidos en nuestro país como la quinua cañahua, amaranto y soya²⁶. Otras investigaciones reportaron una íntima relación entre una deficiencia de los aminoácidos azufrados (metiotina, cisteína) con enfermedades crónicas, mientras que, las concentraciones de arginina y citrulina se encuentran disminuidas en enfermedades agudas las cuales vuelven a la normalidad con la recuperación nutricional²⁷, además la deficiencia como el exceso de estos aminoácidos puede alterar el funcionamiento del sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a una variedad de patógenos, mientras que la adición de arginina y glutamina se ha visto que promueve beneficios adicionales en pacientes inmunocomprometidos y en personas que sufren infecciones^{28,29}.

De acuerdo a estos antecedentes, se planteó el desarrollo de diferentes protocolos de investigación con el objetivo de lograr un "cocktail" de micronutrientes que permita una mejor y más rápida recuperación nutricional de los niños con desnutrición proteico-energética grave internados en el CRIN, tomando en cuenta aspectos clínicos, nutricionales e inmunitarios en forma integral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 1500 niños ingresados en el CRIN entre los años 1989 al 2008. Previa aleatorización ingresaron al estudio 211 "niños desnutridos graves" con la correspondiente autorización de sus padres de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión para el grupo estudio y el grupo control: niños de ambos sexos, entre 6 meses y 3 años, P/T < 3 D.E. y/o con signos de desnutrición grave, vacunados con BCG, sin infección, Hemoglobina igual o superior a 8g/dl.

Por clínica fue considerado como marasmático, aquel niño que presentaba enflaquecimiento extremo con disminución del tejido celular subcutáneo e hipotonía muscular. Con el diagnóstico de Kwashiorkor, niño que presentaba edemas y/o alternaciones de la piel y faneras, apatía y edema bilateral. Al niño que se asociaba además con enflaquecimiento de extremidades superior / parrilla costal, como mixto.

Criterios de exclusión: Niños con desnutrición secundaria, menores de 6 meses y mayores de 3 años, con procesos infecciosos VIH, Tuberculosis, dados de Alta en forma pre-

matura, con otra patología invalidante y/ parálisis cerebral infantil, con anemia severa.

La antropometría se tomó de acuerdo a técnicas validadas en el CRIN. Fueron considerados el peso y la talla y los índices P/T, T/E y P/E.

El grupo control fue conformado por niños de las mismas características.

Se conformaron cinco grupos de estudio y cinco grupos control según el esquema siguiente:

Grupo	Dieta base	Micronutriente	Característica
GI (GPL)	Hipercalórica Hiperproteica	-	Pobre en Lactosa
GII (GZn)	Hipercalórica Hiperproteica	Zn	Zn: 2mg/Kg/día
GIII (GMA)	Hipercalórica Hiperproteica	Vitamina A + Zn	Vit.A100.000UI <1 año Vit.A200.000UI <1 año
GIV(GZn)	Hipercalórica Hiperproteica	Vitamina A + Zn + Fe	Fe: 5-7 mg/Kg/día
GV (GM)	Hipercalórica Hiperproteica	Vitamina A+Zn+Fe+ Cu+Arginina+Lisina+Valina+Leucina+Isoleucina	AA 300-500 mg/Kg/día

El primer grupo GI (GPL) leche sin dilución aporta la mitad de proteínas, a una dilución menor con aporte en energía superior por un volumen igual. Durante aproximadamente 7 días (fase aguda), luego se pasaba a una dilución a 2/3, con leche entera y finalmente dieta hiperproteica, e hipercalórica.

El segundo grupo GII (GZn) recibió una aporte con sucedáneos de la leche materna y suplemento de Zn (2 mg/kg/día).

El tercer grupo GIII (GMA) además del zinc recibió una megadosis de vitamina A, distribuida en 100.000UI en niños entre 6 meses y menores de 1 año y 200.000 UI en niños mayores de 1 año las mismas que se repitieron pasado un día, y al 14avo díaEl cuarto grupo GIV (GZn+Fe) recibió el hierro entre 5-7 mg. por Kg. peso por día. Las mismas concentraciones de vitamina A y Zinc .

El quinto grupo GV (GM) recibió una dieta con alimentos andino amazónicos como: quinua, amarato, soya, cañahua, ricos en aminoácidos: Arginina+Lisina+Valina+Leucina+isoleucina Zn+Cu+Fe+Vitamina A, a una cantidad promedio entre 300-500mg/ Kg. Administración en tres tiempos de comida.

Todos los grupos recibieron una dieta dividida en 4 fases: Primera fase: los niños con diagnóstico de Kwashiorkor y mixto (edematoso) recibieron 0.9 g de proteína /Kg de

peso y 90-100 Kcal por Kg de peso, por un tiempo promedio de una semana, los niños con diagnóstico de marasmo (emaciado) recibieron 1.2-1.5 gramos de proteína por Kg de peso y 120-150 Kcal por Kg de peso, luego de una semana ambos grupos recibieron 4 gramos de proteína por Kg de peso y 180 kcal por Kg de peso, y las últimas dos semanas recibieron 5g de proteína por Kg de peso y 200 kcal por Kg de peso. Finalmente, cuando el niño estaba de alta se bajó progresivamente el aporte calórico proteico: proteínas a 3 gramos por Kg de peso y calorías a 160 Kcal por Kg de peso hasta llegar a requerimiento normales.

Para el seguimiento y monitoreo de los niños se utilizó la estrategia CLAPSEN21, es decir, el control Clínico, con apoyo de Laboratorio, Antropometría (crecimiento), Psicológico (desarrollo), Sociología (aspectos sociales), el control de Enfermería y el control Nutricional.

La ecografía del timo fue realizada con la ayuda de una sonda lineal pediátrica de 5MHz Aloka SSD, Tokio. La determinación de la masa tímica fue realizada por cálculo del área de la sección ecográfica longitudinal del lóbulo izquierdo del timo entre la segunda y la cuarta costilla en la región paraesternal izquierda con una precisión de ²³⁸/₉₃ 1mm.

Los exámenes de laboratorio se realizaron a partir de 5 mililitros de sangre venosa. Se realizó el hemograma completo, la determinación de la hemoglobina por el método de cyanmetahemoglobina (Sigma chemical Co. St Louis), Las poblaciones linfocitarias se obtuvieron por gradiente de densidad con ficoll-hypaque (Pharmacia-Francia). Las células mononucleares depositadas en la interfase fueron removidas, lavadas y centrifugadas durante 5 minutos a 400Xg en una primer etapa con el medio de Hanks Wallace (Gibco) conteniendo 5% de albúmina sérica bovina (BSA,GIBCO) y posteriormente con el medio de cultivo RPMI-1640 (GIBCO) conteniendo 5% de BSA. Se cuantificaron por inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos monoclonales(CD3,CD4,CD8, CD1a, CD21, CD71). Las proteínas nutricionales(Prealbúmina, Transferrina) e inflamatorias (Proteína C Reactiva, Fibronectina) por la técnica de inmunodifusión radial.

Para el análisis de resultados, se utilizó el programa epi-info, SPSS 15.0 Comparación de medianas con la t de student. La comparación de proporciones con intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

De un total de 1500 niños atendidos regularmente en el CRIN, 211 niños conformaron los diferentes grupos de estudio y control.

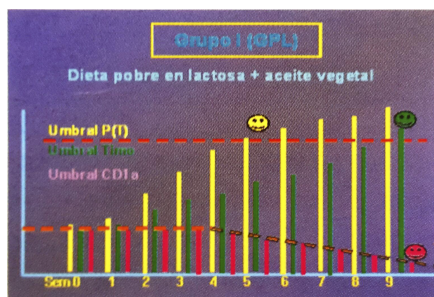
El GI (GPL) estuvo constituido por 42 niños (Cuadro N°1), los indicadores antropométricos en este grupo fueron muy bajos con relación a los estándares de referencia del NCHS y al grupo control de niños eutróficos.

Cuadro N° 1: Grupo I (GPL) Características clínico nutricionales
Grupo pobre en Lactosa
•Promedio ± Desviación Estándar

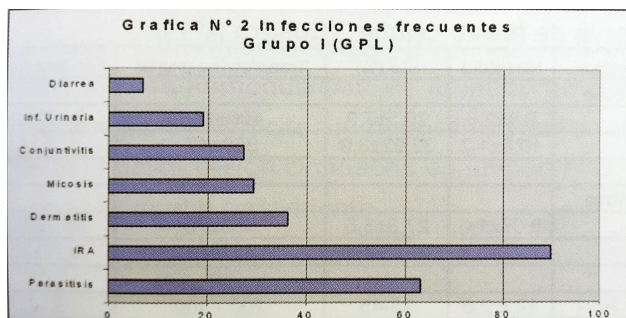
	Niños Desnutridos (n = 23 M, 19 F)	Niños eutróficos (n = 6M, 9F)
Marasmo (emaciado)	13	
Kwashiorkor (edematoso)	16	15
Mixto (edematoso)	13	
Edad(meses)	16.9 ± 0.8*	21.9± 2.4
Peso para la Talla (%NCHS)	73.3 ± 1.6	105.1±3.6
Peso por Edad (% NCHS)	63.4 ± 1.8	96.9±4.0
Talla por Edad(% NCHS)	92.4 ± 0.9	94.9±2.3

La recuperación del crecimiento bajo este esquema fue posible a las 5 semanas; sin embargo la recuperación inmunitaria con aumento de la superficie y espesor del timo y la disminución de linfocitos inmaduros (CD1a) hacia valores normales, se logró recién a las nueve semanas de tratamiento (Gráfica N°1) .

Grafica N°1: Umbrales de recuperación clínica-antropométrica e inmunitaria del Grupo I (GPL)



El cuadro infeccioso característico de este grupo corresponde a 63% de parasitosis (Giardiasis y strongiloides), 90% presentaron infecciones respiratorias agudas, 36%



dermatitis del pañal, 29% micosis oral, 27% conjuntivitis, 19% infección urinaria y 7% diarrea (Gráfica N°2)
La atrofia tímica evaluada por ecografía al ingreso fue de 38.9 $\pm$ 3.2, a las cinco semanas 193.4 $\pm$ 18.5 mm² y recién a las nueve semanas llegaba a 348.7 $\pm$ 21.1mm², la misma se correlacionaba con la disminución del porcentaje de linfocitos inmaduros CD1a al inicio: 28.3 $\pm$ 5.3% a las cinco semanas 15.8 $\pm$ 4.7% y a la novena semana llegó a 10.5 $\pm$ 4.3%, con el consiguiente aumento de los linfocitos maduros CD3 de 60.2 $\pm$ 5.6% al inicio, 64.9 $\pm$ 4.9% a las cinco semanas y 67.4 $\pm$ 4.1% a las nueve semanas.(Cuadro N° 2)

Cuadro N°2: Promedio±Desviación Standard; t de Student entre los valores adyacentes y en la misma línea; NS: no significativo, *P<0.05, **P<0.01,***P<0.001

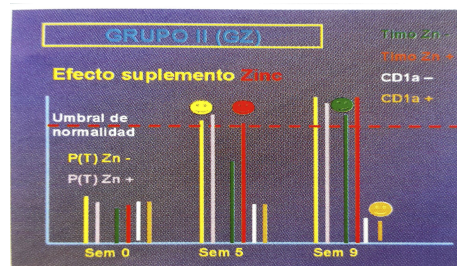
Tiempo de Hospitalización	Semana 0	P	Semana 5	P	Semana 9
Número de niños					
Superficie del timo(mm2)	44		38		37
	38.9±3.2	...	193.4±18.5	...	348.7±21.1
Linfocitos inmaduros CD1a (%)	28.3 ±5.3	...	15.8±4.7	...	10.5±4.3
Linfocitos maduros CD3 (%)	60.2 ±5.6	...	64.9±4.9	*	67.4±4.1

El aporte calórico mantuvo la relación caloría /cc con el uso de aceite vegetal.

El Grupo II (GZn) fue constituido por 64 niños: 32 niños del grupo estudio y 32 niños del grupo control. La recuperación del crecimiento fue semejante en ambos grupos (Cuadro N° 3), pero la respuesta inmunitaria medida por ecografía del timo y el recuento de poblaciones linfocitarias fue significativamente mejor que el grupo control (P<0.001) ya que se recuperó abruptamente en cinco semanas (Gráfica N°3)

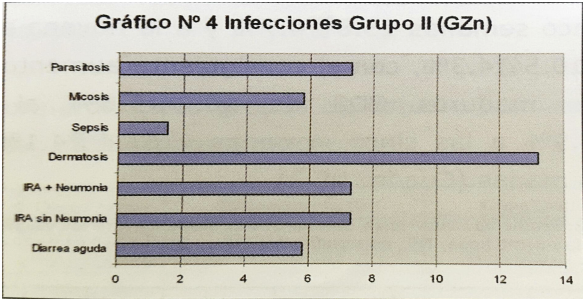
Cuadro N°3: Promedio±Desviación Standard; t de Student entre los valores adyacentes y en la misma línea; NS: no significativo, *P<0.05, **P<0.01,***P<0.001

Parámetros	Grupo Estudio	p	Grupo Control
Número de niños	32		32
Edad (meses)	18		18
T/E (Zscore)	-3,2 ± 1,4	NS	-3,2 ± 1,2
P/E (Zscore)	-3,8 ± 1,1	NS	-3,7 ± 1,0
P/T (Zscore)	-2,5 ± 1,2	NS	-2,4 ± 0,8



Grafica N° 3: Efecto del Zinc sobre los parámetros Inmunológicos del Grupo II (GZn)

Los procesos infecciosos asociados a la desnutrición observados en este segundo grupo de niños fueron: diarrea aguda 5.8%, infecciones respiratorias con neumonía 7.3%, infección respiratoria sin neumonía 7.3%, Dermatitis 13.2%, Sepsis 1.5%, Micosis, 5.8%, Parasitosis 7.3%, (Gráfica N°4).

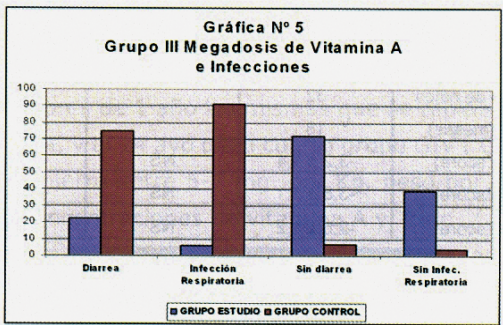


En el Grupo III, se estudiaron 40 niños a los cuales se suplementó además de Zinc megadosis de Vitamina A (Cuadro N°4), los parámetros antropométricos no sufrieron cambios significativos.

Cuadro N° 4: Características Clínico Nutricionales de niños del Grupo III (GMA)

Parámetro	Grupo Estudio	Grupo Control
Número de niños	16	24
Edad (meses)	18	18
Marasmo	6	9
Kwashiorkor	4	6
Mixto	6	9

Observamos que las infecciones fueron más frecuentes en el grupo control (Gráfica N° 5) lo que confirma que la vitamina A influye en la respuesta frente a las infecciones que sufren los niños del grupo estudio.



Por el contrario el incremento de la superficie del timo no tuvo variación significativa, aunque se observó una ligera mejoría a partir de la semana 5 de internación a la par de la mejoría antropométrica de los niños estudiados. (Gráfica N°6).

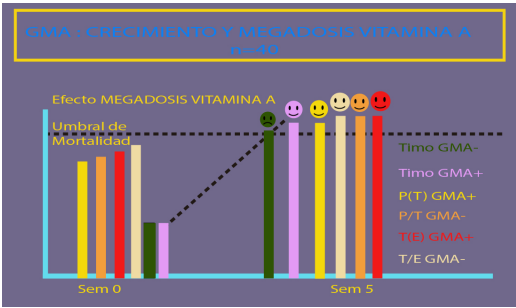


Gráfico N°6: Evolución de los parámetros Antropométricos e Inmunológicos del Grupo III (GMA)

En el GRUPO IV(GZnFe) conformado por 27 niños (13 Grupo control y 14 Grupo estudio) (ver cuadro N° 5), se evidenció menor frecuencia de cuadros infecciosos, 17 niños del grupo control y 32 niños del grupo estudio (ver cuadro N° 6).

Cuadro N° 5: Características del Grupo IV (GZnFe)

	Grupo Estudio	Grupo Control
Número de niños	14	13
Marasmo	6	4
Kwashiorkor	4	3
Mixto	4	6
Edad (meses)	18	18

Cuadro N° 6: Características Antropométricas e Inmunológicas del Grupo IV

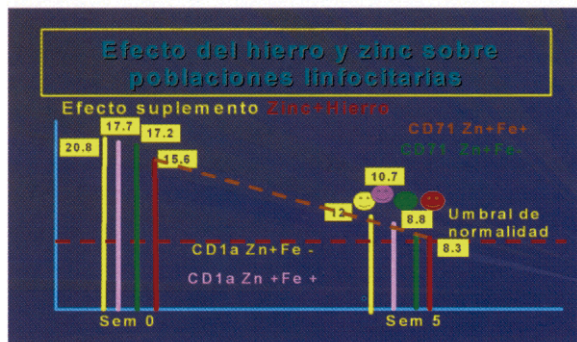
Parámetros	Infec.	Tim (mm2)	P/T (%)	T/E (%)
Grupo Estudio	17	144.8±78.1	<1,98	<3,47
Ingreso		388,2±22	<1,25	<2,60
Egreso				
Grupo Control	32	139,44±34,1	<1,84	<3,62
Ingreso		347,1±119	<1,21	<2,68
Egreso				
Valores Normales		350	>IDS	>IDS

Los parámetros hematológicos se muestran disminuidos en ambos grupos con relación a los valores normales para la edad, la concentración de transferrina superior a los valores normales se correlaciona con un cuadro de anemia ferropénica más acentuada en el grupo control que en el grupo estudio, sin embargo la reserva de hierro por medición de la ferritina sérica permanece dentro los rangos normales y con buen pronóstico luego del tratamiento en la reserva de hierro celular. (Cuadro N°7).

Parámetros	Hb (g/dL)	Hto (%)	Transferrina (mg%)	Ferritina (ng/mL)
Gr. Estudio				
Ingreso	9,1±2,6	25,5±7,9	406±108	64,37±24,2
Egreso	10,8±1,2	32,92±3,9	356±47	118 ±44,8
	*	*	***	*
Gr. Control				
Ingreso	9,07±1,0	27.3±3,5	655±75	90.7±48,02
Egreso	10,2±0,8	30,2±3,4	327±64	127±35,0
	*	*	...	***
Valores Nor-	12 ±2,6	35-45	200-400	30-225

En este grupo de estudio, las subpoblaciones linfocitarias alcanzaron el umbral de normalidad en la quinta semana de suplementación, los linfocitos inmaduros CD1a al inicio presentaron una concentración de 20,8 % y disminuyeron significativamente hasta 13 %, el marcador de déficit de hierro CD71 de un porcentaje de 17,2% disminuyó hasta valores normales de 8,8%; pruebas paralelas in vitro replican el mismo efecto inmunorestaurador sobre estas células linfocitarias (Gráfica N°7).

En el Grupo V (GVM)) no se observó diferencia significat



Gráfica N° 7: Grupo IV Evolución de las Subpoblaciones linfocitarias CD1a y CD71

iva entre los grupos estudio y control respecto a los parámetros sanguíneos que estaban caracterizados por presencia de procesos infecciosos que alteraron sus concentraciones.(Cuadro N°8)

Cuadro N° 8: Características Clínico Nutricionales del Grupo V

Grupo	Edad (meses)	Sexo	Diagnóstico	Hemograma	Infecciones
Estudio	20,47±2,87	13 F	Marasmo 12	GR 3,93±0,14 /mm3	Recurrentes
		10 M	Kwashiorkor 4	Leucocitos	ITU 3
			Mixto 7	Hb 9,75±0,42 g/dL	EDA 10
					IRA 6
	NS			NS	
Control	15,3±2,49	6 F	Marasmo 9	GR 3,75±1,00 /mm3	Recurrentes
		9M	Kwashiorkor 2	Leucocitos	EDA 5
			Mixto 4	Hb 9.06±0.58 g/dL	IRA 3
					Dermatitis 2

Promedio+Desviación Standard; t de Student entre los valores adyacentes y en la misma línea; NS: no significativo, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

En el cuadro N° 9 apreciamos el espesor y la superficie del timo que mejoraron en relación al grupo que no recibió los aminoácidos, las subpoblaciones linfocitarias se distribuyeron mejor y en menor tiempo(p<0.001) resultado que confirmó la inmunomodulación en la linfoproliferación y maduración de los linfocitos inmunocompetentes que por efecto de la desnutrición circulaban en un porcentaje muy elevado al inicio del tratamiento.

Cuadro N° 9: Respuesta inmunitaria del grupo V Timo y Subpoblaciones linfocitarias

Grupos	Superficie Timo (mm2)	Espesor Timo (mm)	CD1a (%)	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD71 (%)
Ingreso							
Estudio	210.3±23,11	9.11±0.80	26,2±1,0	53.9±1.0	44.6±1.0	25.2±1.1	24.1±1.3
n = 23	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Control							
N = 15	230.41±19.13	10.73±0.79	22.7±1.2	53.8±1.1	45.4±0.4	27.8±0.5	22.3±1.1
P							
Egreso							
Estudio	514.61±36.80	19.22±1.17	8.7±0.7	57.5±1.0	46.7±10.8	24.5±0.7	8.6±0.8
n = 23	*	*	ns	ns	ns	ns	ns
Control							
N = 15	341.18±36.64	14.17±1.51	12.4±1.4	55.2±1.0	45.2±0.3	26.2±0.4	10.9±1.6

Promedio/Desviación Standard; t de Student entre los valores adyacentes y en la misma línea; NS: no significativo, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los parámetros antropométricos muestran lo esencial de la recuperación nutricional que se efectúa en el curso del primer mes, un poco más temprano en el grupo que recibió la mezcla inmunorestauradora; sin embargo su determinación no es suficiente para valorar la recuperación inmunitaria. El grupo que utilizó como suplemento solamente zinc, es el que deja una huella precisa en la recuperación inmunitaria de los niños desnutridos graves; la mezcla de micronutrientes con añadido de aminoácidos, marca una mejor distribución de las subpoblaciones linfocitarias y tamaño del timo. El aporte de una buena concentración de aminoácidos de cadena ramificada con el añadido de lisina y arginina, como mostraron también otros autores, es el esquema que complementa mejor una restauración inmunitaria adecuada, aspecto que se debe considerar en el manejo de la desnutrición grave aún no considerado en los programas de la OMS/OPS.

Los otros nutrientes como el zinc, hierro, vitamina A, sin embargo, muestran una sinergia actuando sobre los niveles de hemoglobina y el control de infecciones que fue también confirmado por otros autores(22). No obstante estos hallazgos se consideran todavía insuficientes por los escasos conocimientos a nivel de la interacción entre ellos.

El presente estudio muestra el mecanismo de acción de los diferentes micronutrientes y el avance que se observó en las investigaciones secuenciales de nuestro equipo, hacen suponer, que una adecuada mezcla de nutrientes y micronutrientes en una dieta de base permite la recuperación

integral de los niños desnutridos, considerando además no solamente el añadido de suplementos, sino tomando en cuenta otros aspectos prácticos como se señala en nuestro trabajo como por ejemplo la importancia de disminuir la concentración de la lactosa pregonada ya por la OMS en 1982, el enriquecer la dieta con energía proveniente de aceites vegetales²³, el utilizar el zinc, el hierro, la vitamina A asociado a otros elementos como el cobre, magnesio, potasio que actualmente son utilizados como multinutrientes en el tratamiento de pacientes críticos y que sufren desnutrición e inmunodeficiencia asociada^{24, 25, 26, 27}

Sin duda hoy constituye la base del manejo de la desnutrición infantil en su forma grave.

En virtud a estas consideraciones, a lo largo de estos años de trabajo, conseguimos utilizar un esquema cuya eficacia ha permitido dar de alta a niños que puedan lograr superar el trauma que constituyó su llegada a nuestro centro, pues los estudios realizados gradualmente nos permiten afirmar que este tratamiento inmunorestaurador contribuye grandemente a acortar el desfase entre la recuperación clínica-antropométrica con la recuperación inmunitaria del niño con desnutrición grave.

Por otra parte, debemos considerar que la gran variabilidad que tiene el sistema inmunitario para recuperarse frente al mínimo estrés puede interpretarse como una perennización de una falla biológica de vida en la que el niño no pudo salir de esa espiral letal como es la relación desnutrición- infección. Pensamos que es necesario seguir investigando sobre la función inmunológica de nuestro sistema de defensas que debería relacionarse con estudios en genética de floras bacterianas saprofitas que contribuyen a inducir una mejor respuesta inmunitaria en pacientes inmunodeprimidos. En consecuencia es posible recuperar la respuesta inmunitaria de pacientes con inmunodeficiencias utilizando una dieta que esté suplementada con una mezcla adecuada y equilibrada de micronutrientes y aminoácidos que en el caso de los niños desnutridos permitiría lograr una recuperación integral nutricional e inmunológicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. La Desnutrición en lactantes y niños pequeños en América Latina y el Caribe: alcanzando los objetivos de Desarrollo del Milenio OPS/OMS Washington, D.C.: OPS ©2008.
2. Keusch, G. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. J. Nutr., 2003 133: S336-340.
3. Abul K Abbas, Andrew H Lichtman y Jordán S Pober. Inmunología celular y molecular. Madrid : Me Graw Hill. 2004.
4. Newburg DS, Walker WA. Protection of the Neonate by the Innate Im-

- mune System of Developing Gut and of Human Milk. Pediatric Research. 61(I):2-8, January 2007
5. Bustos M W., Gerardo Weisstaub N., Magdalena Araya Q. Deficiencia de disacaridasas en niños bolivianos con diarrea persistente Rev. chil. pediatr. 2003 v.74 n.4 Santiago
 6. Joyce C McCann and Bruce N Ames. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals American Journal of Clinical Nutrition, 2005 Vol. 82, No. 2, 281-295.
 7. Uauy R Uauy, Hoffman D. Essential fat requirements of preterm infants American Journal of Clinical Nutrition, 2000 Vol. 71, No. 1, 245S-250S
 8. Ricardo Uauy and Carlos Castillo. Lipid Requirements of Infants: Implications for Nutrient Composition of Fortified Complementary Foods The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. 2003 133:2962S-2972S
 9. P Meerarani, P Ramadass, Michal Toborek, Hans-Christian Bauer, Hannelore Bauer and Bernhard Hennig. Zinc protects against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid and tumor necrosis factor 1, American Journal of Clinical Nutrition, 2000 Vol. 71, No. 1, 81-87
 10. Chevalier P. Malnutrition Proteino.Energetique et Immunité. These Doctorat. Université de Montpellier II. ORSTOM, novembre 1994.
 11. Fomon S. J Vazquez G. Prevención de la deficiencia de Hierro y anemia por esta durante los primeros años de vida Bol Med Hosp. Infant Mex 2001 58:355-361.
 12. Elsa C Muñoz, Jorge L Rosado, Patricia López, Harold C Furr and Lindsay H Allen Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers American Journal of Clinical Nutrition 2000 Vol. 71, No. 3, 789-794
 13. Karl Alarcon, Patrick W Kolsteren, Ana M Prada, Ana M Chian, Ruth E Velarde, Iris L Pecho and Tom F. Hoeree Effects of separate delivery of zinc or zinc and vitamin A on hemoglobin response, growth, and diarrhea in young Peruvian children receiving iron therapy for anemia 2,3 American Journal of Clinical Nutrition, 2004 Vol. 80, No. 5, 1276-1282.
 14. Catherine J. Field, Ian R. Johnson and Patricia D. Schley. Nutrients and their role in host resistance to infection Journal of Leukocyte Biology.; 2002 71:16-32.
 15. Judith R Turnlund, Robert A Jacob, Carl L Keen, JJ Strain, Darshan S Kelle, Joseph M Domek, William R Keyes, Jodi L Ensunsa, Jens Lykkesfeldt and James Coulter Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men American Journal of Clinical Nutrition, 2004 Vol. 79, No. 6, 1037-1044
 16. Usha Ramakrishnan, Nancy Aburto, George McCabe and Reynaldo Martorell. Multimicronutrient Interventions but Not Vitamin A or Iron Interventions Alone Improve Child Growth: Results of 3 Meta-Analyses The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. 2004 134:2592-2602
 17. Sarah G. Berger, Saskia de Pee, Martin W. Bloem, Siti Halati and Richard D. Semba. Malnutrition and Morbidity Are Higher in Children Who Are Missed by Periodic Vitamin A Capsule Distribution for Child Survival in Rural Indonesia. American Society for Nutrition J. Nutr. 2007 137:1328-1333
 18. Emorn Wasantwisut, Pattanee Winichagoon, Chureeporn Chitchumroonchokchai, Uruwan Yamborisut, Atitada Boonpradern, Tippawan Pongcharoen, Kitti Sranacharoenpong and Wanphen Russameesopaphorn. Iron and Zinc Supplementation Improved Iron and Zinc Status, but Not Physical Growth, of Apparently Healthy, Breast-Fed Infants in Rural Communities of Northeast Thailand Journal of Nutrition . 2006 136:2405-2411, 2006
 19. Kathryn G. Dewey. Complementary Feeding and Infant Growth and Body Composition PEDIATRICS 2000 Vol. 106 No. 5 Supplement November, pp. 1281.
 20. Sevilla R, Zalles I, Vargas M Dieta con Cereales Andinos ricos en aminoácidos de cadena ramificada en el tratamiento de la desnutrición grave. Revista Cochabambina de Pediatría 2008 Año 6 Vol 13 pp2-6
 21. Dick A Van Waaderburg, Carlin T, et al Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1438-44