

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**ALGUNAS CONSIDERACIONES
SOBRE LA
DESNUTRICION INFANTIL**

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR

CARLOS ERNESTO VASSAUX Ch.

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JULIO DE 1962

PLAN DE TESIS

I. INTRODUCCION

- A. Historia.
- B. Incidencia, Distribución Geográfica y Etiología.
- C. Evolución.
- D. Cuadro Clínico.
- E. Cambios Fisiológicos y Bioquímicos.

- 1. Sangre y médula ósea,
- 2. Proteínas,
- 3. Urea y creatinina,
- 4. Lípidos y carbohidratos,
- 5. Vitaminas,
- 6. Minerales,
- 7. Enzimas,
- 8. Composición tisular,
- 9. Hormonas.

- F. Patología.
- G. Tratamiento
- H. Prevención.

II. PARTE EXPERIMENTAL.

- A. Características Clínicas y Clasificación de los Pacientes
- B. Hallazgos Hematológicos
 - 1. Métodos,
 - 2. Resultados.
- C. Hallazgos Bioquímicos
 - 1. Métodos,
 - 2. Resultados.
- D. Proteínas Séricas y Electroforesis
 - 1. Métodos,
 - 2. Resultados.
- E. Proteínas y Electroforesis del Líquidos de Edema
 - 1. Material y Métodos.
 - 2. Resultados.
- F. Excreción de 17 Hidroxiesteroides en Orina
 - 1. Métodos,
 - 2. Resultados.

III. DISCUSION

IV. SUMARIO

V. CONCLUSIONES

VI. RECONOCIMIENTO

VII. REFERENCIAS

I. INTRODUCCION

A. HISTORIA

En 1933, Cecily Williams (1), quien se encontraba trabajando en Acra, Ghana, Costa de Oro, describió una enfermedad que se presentaba predominantemente en niños de 1 a 4 años de edad, la cual se caracterizaba por edemas, lesiones cutáneas, depigmentación del cabello e hígado graso; producía altas tasas de mortalidad, y se debía a una nutrición deficiente, ya que la dieta de los niños afectados era exclusivamente a base de maíz (kenki — kassa).

La similitud de las lesiones cutáneas descritas en esta enfermedad con las manifestaciones clásicas de la pelagra suscitó gran controversia, en particular con las publicaciones de Stannus (2) y, por ello, el conjunto sintomático descrito en la Costa de Oro se llegó a considerar sólo como pelagra infantil. De nuevo 2 años más tarde, la doctora Williams en 1935 (3) insistió sobre las lesiones cutáneas y su diferenciación con la pelagra, y denominó a la enfermedad kwashiorkor, término que los nativos del lugar usan para indicar su relación con el destete. *

Además de las publicaciones mencionadas, la enfermedad, bajo diferentes denominaciones (pelagra infantil, distrofia nutricional, kwashiorkor, edema nutricional, síndrome pluricarencial de la infancia, desnutrición, etc.) fue descrita en casi todos los países tropicales y subtropicales del mundo (4) destacando su alta prevalen-

* En Ghana, lugar del que la doctora Williams tomó la palabra kwashiorkor, las familias disponen de un grupo de nombres, muy parecidos entre sí, que dan a los hijos en un orden preestablecido. Uno de estos grupos, tal vez el más común es el de kwashiele kwashiorkor, kwashikai, que en el orden mencionado corresponden al 1o., 2o. y 3er. hijos. Cuando el primer niño es destetado prematuramente (como consecuencia de un nuevo embarazo que dará origen al segundo niño: kwashiorkor) y enferma de desnutrición, se dice que la razón es kwashiorkor, el hermano por nacer. Por eso muchos autores han interpretado la etimología de la palabra como kwashi —1o. y orkor— 2o., siempre relacionándola al destete del primer hijo, a consecuencia del nuevo embarazo (Comunicación personal del Dr. Frederick T. Sai, actual Ministro de Salud Pública de Ghana, al doctor Moisés Béhar, Director del INCAP en 1960).

cia en la población infantil y su enorme importancia en el campo de la salud pública. Desde entonces esta enfermedad, tan antigua como la humanidad misma e indirectamente la responsable de la alta mortalidad infantil de muchos países del mundo, despertó el interés científico del mundo actual.

Guillón en 1913 (5) y Normet en 1926 (6) en Indochina, y Mac-Connel (1918) (7), Jamot (1918-20) (8), Philp (1924) (9), Procter (1926) (10), Gillan (1934) (11), Shaw (1934) (12), Sequeira (1936) (13), Vint (1936) (14), y Trowell (1937) (15), en Africa, describieron numerosos casos caracterizados por edemas, dermatitis, decoloración del cabello, diarrea, anemia, y parasitismo intestinal; y aun cuando estas manifestaciones fueron descritas algunas veces en adultos (Jamot, 1918 (8), y relacionadas más a la infestación parasitaria que a la dieta (Philp, 1924) (9), el complejo sintomático edema, lesiones cutáneas, decoloración del cabello y diarrea, sugiere que en realidad se trataba de casos de desnutrición.

En numerosos países de Latino América la enfermedad era conocida desde mucho tiempo atrás, a pesar de que no se había definido claramente su relación con el factor nutricional. Es probable que la primera publicación a este respecto sea la de Patrón Correa (1908) (16) en Yucatán, en la que describe una enfermedad que los nativos del lugar denominaban "Culebrilla" que se manifestaba por diarrea, palidez, lesiones de la piel, edemas y alta mortalidad.

En 1934 Goens Rosales (17) en El Salvador, presentó su trabajo "Contribución al Estudio de Caquexias Hídricas Tropicales en el Niño", y en 1935 Coelho (18) también de El Salvador, dió a conocer sus observaciones sobre la "Caquexia Hídrica Infantil". Castellanos en 1935 (19) publicó en el **Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría** la descripción de un síndrome de etiología carencial especialmente a deficiencia de vitamina B1, bajo el título "Contribución al Estudio de la Avitaminosis B en Cuba. El Síndrome Pelagroide Beribérico"; y más tarde Vilá y Artola en 1936 (20) y Conesa y Cazanas en 1938 (21) también en Cuba, describieron casos similares. En 1938 Cofiño y Arguedas Klee de Guatemala (22), presentaron ante el V Congreso Médico Centro Americano su trabajo "Contribución al Estudio de Ciertos Edemas de la Infancia", en el que hacen mención de los bajos niveles de proteínas séricas relacionándolas con el edema. En Costa Rica, Peña Chavarría y Rotter en 1938 (23) publicaron su estudio titulado "Edema Avitaminósico de la Infancia" y más tarde Vidal en Honduras (1938) (24); Franco en Venezuela (1939) (25); Scroogie en Chile (1939) (26); Torroella en México (1942) (27); Torres Umaña en Colombia (1942) (28); Guerra, Gianelli y Peluffo en Uruguay (1942) (29); Peña Chavarría, Sáenz Herrera y Casseres en Costa Rica (1941) (30);

Flores en Guatemala (1944) (31); Garvalho y col. en Brasil (1945) (32); Zubilaga Barrera (33) y Oropeza en Venezuela (1946) (34); y Prado Vertiz (35, 32) y Muñoz T. en México (1946) (36) describieron numerosos casos en que los síntomas y signos cardinales de retardo pondo-estatural, edemas, lesiones cutáneas, decoloración del cabello y diarrea, eran constantes. Desde esa época hasta la fecha son innumerables los trabajos científicos que se han llevado a cabo sobre esta enfermedad en numerosos países, por lo que no intentaremos en una pequeña síntesis histórica como ésta, resumir toda la bibliografía disponible a este particular. Queremos únicamente, hacer mención de los trabajos emprendidos desde 1946 por el Grupo de Investigadores del Hospital Infantil de México (37), de los estudios del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) (38), de algunas de las publicaciones que se han dado a conocer en otras regiones, entre ellas las de Waterlow (39), Jelliffe y col. en Jamaica (40), las de Trowell, Davies y Dean (4) Brock y Autret (41), en Africa, la de Meneghello en Chile (42), y las de Gopalan y Ramalingaswami (43), Achar y Benjamin (44-45) en la India.

B. INCIDENCIA, DISTRIBUCION GEOGRAFICA Y ETIOLOGIA

Según hemos podido apreciar a través de esta breve reseña, la desnutrición infantil ha sido descrita en casi todos los países del mundo, pero prevalece en las regiones subdesarrolladas donde el bajo nivel socio-económico de la población y la poca disponibilidad de alimentos de alto valor biológico, dan por resultado dietas mal balanceadas o deficientes. Afecta a los niños de ambos sexos de las clases sociales más humildes, generalmente entre el 1o. y 7o. años de edad.

Básicamente, la causa de la enfermedad es una deficiencia de proteínas; sin embargo, las calorías totales y por consiguiente la proporción protéica-calórica de la ingesta, parece tener importancia preponderante en cuanto a la caracterización de la enfermedad en los diferentes tipos clínicos; así, se ha dicho que el kwashiorkor es la consecuencia de una dieta baja en proteínas pero normal o alta en calorías, mientras que el marasmo es el resultado de una deficiencia de ambas. Entre estos dos extremos de exceso o deficiencia de calorías existe toda una gama de insuficiencia calórica relativa que conduce a las formas mixtas de kwashiorkor marasmico o síndrome pluricarencial de la infancia (SPI) que son las formas de desnutrición infantil más frecuentes en nuestro medio. Asociadas a esta deficiencia protéica severa y en mayor o menor grado

calórica, existe deficiencias específicas de una o de varias vitaminas y minerales variables de una región a otra según la disponibilidad local de los diferentes nutrientes que agregan al cuadro clínico de desnutrición su patología característica.

Los trabajos recientes sobre desnutrición experimental en animales (46, 47, 48, 49) parecen confirmar la importancia de la dieta en relación a la modalidad clínica de la enfermedad. Por ejemplo, Platt (50), y Heard, Platt y Stewart (51) agregando un exceso de carbohidratos a dietas deficientes en proteínas, han observado que los animales (cerdos) así tratados presentan cambios clínicos (edema de la piel y del tejido celular subcutáneo, hígado graso, atrofia acinar del páncreas, del tiroides, y de las glándulas salivares, etc.) y alteraciones bioquímicas (curvas de tolerancia a la glucosa, a la insulina, proteínas, hemoglobina, amilasa, fosfotasa alcalina, etc.) similares a las descritas en el kwashiorkor. Los animales testigo (alimentados con una dieta igual pero sin exceso calórico) en cambio, sólo acusan detención de la curva de crecimiento ponderal e hipotrofia visceral generalizada (marasmo?). Resultados semejantes han sido obtenidos por MacDonald (52) y MacDonald y Gharavi (53) en conejos.

Otros investigadores (51, 57) empleando dietas totalmente deficientes en un aminoácido determinado y dietas a base de proteína vegetal (de la misma naturaleza de las que se consumen en las regiones en que la desnutrición infantil es prevalente), han observado que cuando a los animales (ratas) se les administra el alimento forzosamente, desarrollan alteraciones histológicas y bioquímicas parecidas a las observadas por Platt, (50) por Platt y colaboradores, (51), y por MacDonald y col. (52, 53), pero que cuando las mismas dietas se ofrecen *ad libitum*, los animales sólo muestran retardo ponderal-estatural. La similitud de los resultados obtenidos al usar dietas total o parcialmente deficientes en aminoácidos distintos (metionina (54), histidina (54), treonina (55), fenilalanina (58), triptófano (59), lisina (56) y valina (56) sugiere que las alteraciones producidas no se deben a la deficiencia específica de uno o varios aminoácidos, sino al desbalance de la dieta *per se*.

Recientemente Sanahuja y Harper (60) ha informado que los animales de laboratorio sometidos exclusivamente a dietas con desbalance (alimentación *ad libitum*), aunque estén severamente desnutridos, reducen instintivamente y aún interrumpen el consumo de estas dietas como mecanismo de defensa para mantener, hasta donde sea posible, el equilibrio biológico. De esta manera los animales detienen su curva de crecimiento y aún pierden peso, pero no desarrollan altera-

ciones histológicas y bioquímicas muy severas y sobreviven mejor. Los resultados de Sydransky y col. (54-57), confirman el hecho de que cuando este mecanismo natural de protección se elimina por medio de la alimentación forzada, el exceso de dieta con desbalance produce alteraciones clínicas y metabólicas severas, comparables en muchos aspectos a las existentes en el kwashiorkor. Un fenómeno similar podría ocurrir en la desnutrición infantil, ya que a diferencia de muchos animales, la especie humana no depende sólo de sus instintos para regular su alimentación, y a menudo es la propia madre la que obliga al niño a tomar los alimentos que ella considera beneficiosos (61). El resultado de esto podría ser la ingestión de una dieta no balanceada y este desbalance (ya fuese protéico-calórico, por exceso o por deficiencia de aminoácidos, o por desproporción de algún otro (s) factor (es) dietético (s) a su vez el factor desencadenante del conjunto de alteraciones clínicas, bioquímicas y fisiológicas conocidas como kwashiorkor o SPI.

Los factores infecciosos son importantes en referencia a la etiología de la desnutrición, ya que actúan como causas coadyuvantes aumentando los requerimientos, disminuyendo el apetito y, en otras oportunidades, cuando están directamente relacionados con el funcionamiento gastrointestinal, disminuyendo la capacidad de absorción o de utilización de los alimentos (diarreas, hepatitis, parasitismo intestinal, etc.). Evidencia de tipo epidemiológico parece indicar que en pacientes con equilibrio nutricional inestable (como consecuencia de una dieta crónicamente inadecuada), un proceso infeccioso benigno puede ser el factor precipitante del cuadro agudo de desnutrición, como frecuentemente observamos en nuestro medio, en donde la tos ferina o el sarampión son el principio de muchos casos, que más tarde llegan al hospital con desnutrición severa.

La incidencia estacional de la enfermedad descrita por varios investigadores (62) sólo es una consecuencia de la variación en la disponibilidad de los alimentos, o en la frecuencia de ciertas enfermedades (diarreas etc.) que por las características propias de su patología están directamente relacionadas con el estado nutricional (63).

C. EVOLUCION

La desnutrición infantil, de inicio insidioso, se manifiesta al principio casi exclusivamente por retardo en la curva de crecimiento ponderal-estatural. Después de esta etapa de duración variable, la enfermedad parece evolucionar de dos maneras distintas: el crecimiento se retarda cada vez más hasta que finalmente se detiene del todo,

hay fusión progresiva de las masas musculares y del tejido celular subcutáneo que desaparece casi por completo, el cabello y la piel presentan cambios mínimos (a veces solo sequedad, aspereza, y arrugamiento por falta de pániculo adiposo), no hay edemas, el hígado es pequeño sin exceso de grasa, y la apariencia general del enfermo es de adelgazamiento extremo (hueso y piel) con la fascies característica (carita de mono). Este conjunto constituye el cuadro clásico del marasmo, que representa la etapa final de un proceso de autofagia de larga duración. (Figura No. 1).

Por el contrario, puede ser que el paciente evolucione hacia el kwashiorkor que se caracteriza por anorexia, apatía e irritabilidad, edemas, lesiones severas de la piel, decoloración y cambios en la textura normal del cabello, infiltración grasa del hígado con ligero aumento de tamaño, y disminución moderada del tejido celular subcutáneo y de la masa muscular. (Figura No. 2).

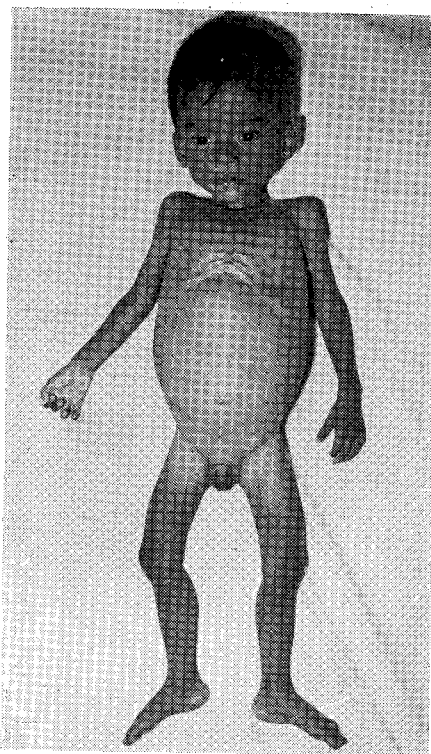


Figura 1—
Niño de 2 a 6 meses con Marasmo.

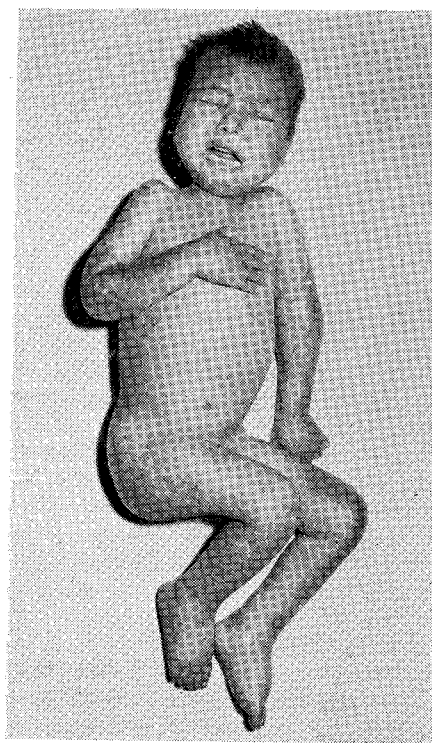


Figura 2—
Niño de 4 años con SPI.

Entre estos dos esquemas clínicos que podríamos considerar típicos de las formas puras de desnutrición, existe toda una gama de posibles combinaciones en que los síntomas y signos de una y otra forma, presentes en grado variable, están por completo entremezclados entre sí y hacen imposible una diferenciación clínica precisa. Por ello es que muchos autores (37 a 44) no aceptan la diferencia entre kwashiorkor y marasmo y consieran que las diversas formas clínicas sólo representan distintas etapas evolutivas de la enfermedad.

Aún asumiendo que la dieta es la causa determinante de las características clínicas, existe mucha confusión con respecto a la evolución de la enfermedad, desde las etapas iniciales de retardo pondo-estatural hasta las formas severas, bien definidas, desde el punto de vista clínico, de kwashiorkor puro, marasmo, o SPI.

La interrelación de las diferentes formas entre sí, y el verdadero significado de las etapas intermedias dentro del marco evolutivo de la enfermedad, no se conoce, pero la existencia de las formas mixtas (SPI) en las cuales, a una evolución larga de tipo marasmático (retardo pondo-estatural severo, atrofia muscular y disminución del tejido celular subcutáneo) súbitamente se sobreagregan los síntomas y signos clínicos del kwashiorkor, indican que esta interrelación recíproca sí existe.

Recientemente, Béhar, del INCAP, (véase referencia 64) ha representado gráficamente estos conceptos por medio de un triángulo escaleno, en el que el ángulo superior representa la normalidad (con una variación hasta de 10% de déficit en relación al peso ideal), el ángulo obtuso de kwashiorkor puro de tipo "Sugar Baby", y el vértice, el marasmo. La base del triángulo (línea K-M) corresponde a los distintos tipos de kwashiorkor y de kwashiorkor-marasmático, y la hipotenusa (línea N-M) a los diferentes grados de desnutrición que se suceden hasta llegar al marasmo puro. El grado de severidad de la desnutrición de tipo marasmático lo da la posición transversal, y el de la desnutrición de tipo kwashiorkor, la posición vertical. El porcentaje de déficit de peso de acuerdo con la clasificación de Gómez (65) está representado por las líneas punteadas verticales.

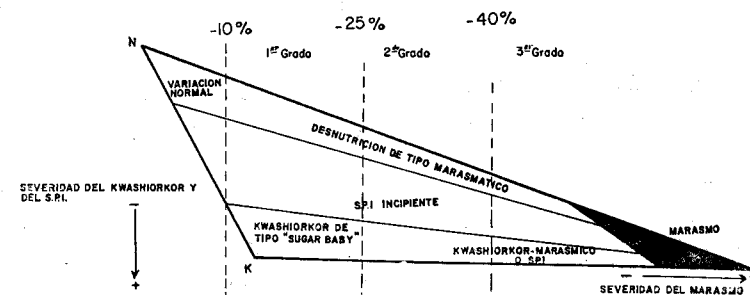


Figura 3—Triángulo de la Desnutrición (Béhar.)

Por ejemplo, la evolución de un paciente con desnutrición de primer grado caracterizada sólo por retardo pondo-estatural, estará representada en el triángulo por la línea No. 1. Si la deficiencia nutricional es suficientemente severa y prolongada, el déficit pondo-estatural, y la disminución del tejido celular subcutáneo se acentuarán cada vez más (desnutrición de 2o. y 3er grados) y el paciente eventualmente llegará al marasmo. (Línea No. 2).

Ahora bien, si el enfermo desarrolla kwashiorkor desde el principio de la enfermedad (tipo "Sugar Baby") o éste se presenta después de una evolución prolongada de tipo marasmático (retardo de crecimiento y disminución de tejido muscular y celular subcutáneo) como sucede en el SPI, la evolución respectiva estará representada en el triángulo por las líneas No. 3 y No. 4.

Los pacientes que durante su evolución previa han tenido varios episodios de "kwashiorkor", pueden representarse de acuerdo con la línea No. 5 donde la magnitud de las oscilaciones está determinada por el grado de severidad y de remisión de los episodios referidos. El punto final está determinado por el cuadro clínico del enfermo al momento de ser clasificado.

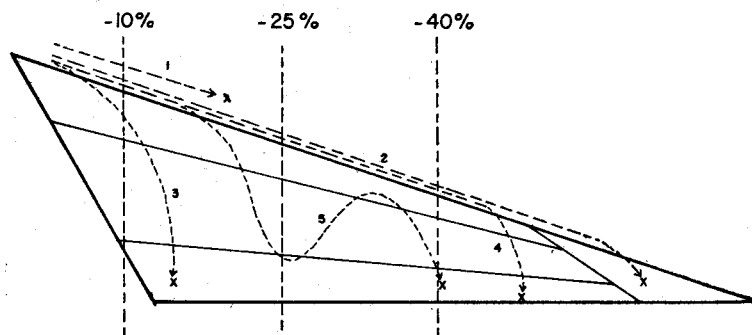


Figura 4—Diferentes Tipos de Evolución y su Representación en el Triángulo.

Considerando que los enfermos con kwashiorkor o con SPI, el edema imposibilita la apreciación exacta del déficit ponderal, es mejor usar el peso seco, que se puede estimar aproximadamente por el peso del paciente, una vez que han desaparecido los edemas.

D. CUADRO CLINICO

1. Síndrome pluricarenal de la infancia (SPI) — El edema (imprescindible para el diagnóstico) principia en los miembros inferiores y puede aumentar progresivamente hasta constituirse en anasarca. No es doloroso para el enfermo, al tacto es frío, y a la presión digital deja fóvea; con frecuencia es más severo en las regiones declives o del lado sobre el cual descansa el paciente, lo que le da una distribución asimétrica.

Las lesiones de la piel se distribuyen irregularmente en el dorso, en los flancos y en las extremidades, y casi siempre están presentes en las regiones húmedas (pliegues inguinales, glúteos, etc.). Consisten en áreas de adelgazamiento extremo con fisuración superficial o bien zonas fragmentadas de hiperpigmentación que le dan un aspecto de pavimento "crazy pavement dermatitis", (Williams, 1935), (3) "enamel paint dermatitis" (Trowell, Dean y Davies, 1954) (4). La mayoría de veces hay descamación superficial en escamas pequeñas, (Fig. No. 5), pero en otras oportunidades ésta ocurre en colgajos grandes, como en el caso del paciente de la Fig. No. 6, en el que según se aprecia, la descamación se efectuó en forma de dedos de guante. Con frecuencia se observan áreas flictenulares con apariencia de quemadura, o zonas húmedas que han perdido la epidermis, algunas veces infectadas secundariamente.



Fig. 5—Alteraciones Cutáneas en dos Casos de SPI (EE28)

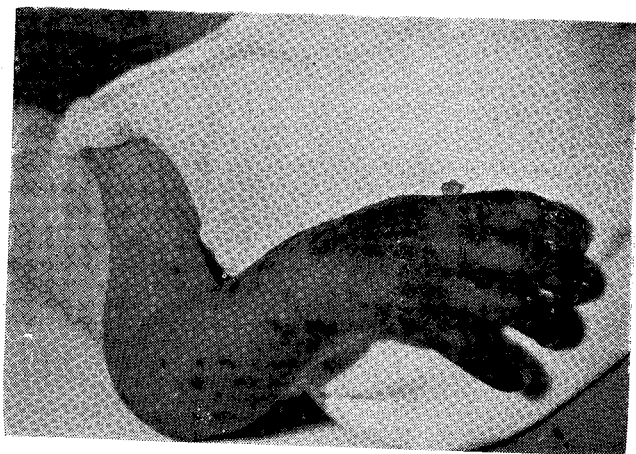


Figura 6

Descamación cutánea en gran colgajo de un caso de SPI (EE 14).

El cabello presenta lesiones características que consisten en mala implantación, decoloración y sequedad extrema que le dan un aspecto desordenado y sin vida (pelo de muñeca vieja). Estas lesiones no tienen relación con la severidad de la enfermedad. En algunos pacientes la decoloración del cabello tiene períodos de remisión, por lo que las áreas depigmentadas alternan irregularmente con zonas normales o menos afectadas. A esto se debe el aspecto franjeado descrito como "signo de bandera" (66).

A menudo hay cambios vasculares como frialdad de la piel acrocianosis de ambas extremidades, mas pronunciada en las inferiores, y áreas cutáneas con eritema que desaparece a la presión. Las mucosas se presentan pálidas y atroficas, especialmente la mucosa lingual, que en la mayoría de pacientes se encuentra lisa y con marcada disminución del número de papilas filiformes, sobre todo en los bordes. El tejido celular subcutáneo está presente en regular cantidad, y los músculos hipotónicos persisten inactivos durante varias horas.

Los reflejos osteo-tendinosos están disminuidos. Los cambios psíquicos predominantes son la apatía y la irritabilidad. El hígado ha sido descrito aumentado de tamaño, pero lo corriente es que durante la fase aguda de la enfermedad está hepatomegalia sea muy moderada (de 2 a 5 cm. por debajo del reborde costal).

2. Marasmo — El cuadro clínico del marasmo ya ha sido dado a conocer; pero conviene insistir sobre la atrofia severa de las masas musculares y la ausencia del tejido celular subcutáneo como características si ne qua non para su diagnóstico.

E. CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

1. Sangre y médula ósea — En los casos de kwashiorkor sin complicaciones, la hemoglobina y el número de glóbulos rojos están moderadamente disminuidos alrededor de 10 gr. y 3.5 millones respectivamente. Esta anemia moderada puede ser de cualquier tipo (normo, micró, o macrocítica) según el factor (es) dietético deficiente. El número de reticulocitos en sangre periférica es bajo al ingreso de los pacientes, pero sube rápidamente con el tratamiento dietético, (aunque sea exclusivamente a base de leche) algunas veces hasta 30% (38, 67).

El hierro sérico y la capacidad de combinación del hierro también se presentan reducidos, mientras que la vitamina B12 da valores normales (69) o elevados (70). El contenido sérico de ácido fólico es muy variable y no parece seguir ninguna tendencia determinada (70).

Durante los primeros días de tratamiento, la anemia se acentúa aún más como consecuencia de la hemodilución (71) y alrededor de la segunda semana evoluciona hacia la microcitosis, o hacia la macrocitosis, dependiendo de las reservas orgánicas de hierro o de ácido fólico. Por este motivo la dieta debe ser suplementada con el elemento deficiente si se desea obtener una recuperación normal.

La médula ósea que al principio es hipocelular y con hipoplasia marcada de la serie eritroide, se vuelve hiperactiva a expensas de la serie roja alrededor de la segunda semana de tratamiento dietético.

2. Proteínas — En los pacientes con S. P. I., las proteínas séricas están por debajo de lo normal, lo que constituye una característica bioquímica imprescindible para su diagnóstico. En los 13 casos de SPI, que se investigaron en el presente trabajo, el prome-

4. Lípidos y carbohidratos — Las grasas neutras, los fosfolípidos, los ácidos grasos (76), el colesterol total (74, 77), y las alfa lipoproteínas (77), están disminuidas en el kwashiorkor. Los niveles de glucosa, así como la respuesta hiperglicémica a la adrenalina (78) también se han encontrado bajos.

5. Vitaminas — Las determinaciones séricas de vitamina A y carotenos hechas en Uganda por Trowell, Moore y Sharman (79), así como las efectuadas por el INCAP (38), dan cifras que en relación con lo normal se consideran bajas. En algunos casos estos valores aumentan rápidamente con tratamiento dietético sin vitamina A, lo que ha sido interpretado como consecuencia de la movilización de esta vitamina desde los sitios de reserva, y sugiere que los valores iniciales bajos son una consecuencia de la falta de proteínas plasmáticas para su transporte. En vista de esta observación es posible concebir en los pacientes de SPI, deficiencias severas de vitamina A a nivel tisular que ocurren, no necesariamente por causas dietéticas, sino más bien secundarias a la desnutrición protéica aguda.

Las curvas de absorción de vitamina A efectuadas al ingreso de pacientes con SPI (75,000 U. I. de palmitato de vitamina A) no muestran elevación de los valores séricos durante las 5 horas siguientes, a pesar de haberseles proporcionado una comida rica en proteínas y grasas dos horas después de la administración del palmitato. Sin embargo, en los mismos pacientes, tan solo cinco días después de tratamiento dietético, las curvas de absorción fueron normales con igual preparación de vitamina A (38). Estos datos han sido interpretados como consecuencia de la disminución de las enzimas duodenales durante la fase aguda de la enfermedad (38). Investigaciones recientes del INCAP (80), sugieren que la adición de enzimas pancreáticas o de sales biliares no mejora significativamente la absorción del palmitato de vitamina A, pero que el uso de preparados de esta vitamina de molécula mas pequeña (acetato de vitamina A) dan curvas de absorción normales. A pesar de que existen otras variables actualmente bajo estudio, los resultados iniciales parecen indicar que la falta de absorción de vitamina A en los pacientes de SPI no se debe exclusivamente a deficiencia de las enzimas digestivas, y que la integridad de la mucosa intestinal o la falta de transporte sanguíneo a la cual nos referimos anteriormente, desempeñan un papel mucho más importante en este sentido.

Otras determinaciones de vitaminas en el suero de casos de SPI (tiamina, riboflavina, ácido ascórbico y vitamina E (38) han revelado valores bajos que ascienden significativamente con el

al ingreso fue de 3.51 gr.% (D. E. 0.54) * lo que está de acuerdo con las cifras reportadas por otros investigadores (4, 72, 73). Estas bajas valores de proteína total se deben principalmente al descenso de la albúmina. La globulina alfa 1 está aumentada, y las globulinas alfa 2 y beta, disminuidas. El marcado descenso de la albúmina, en contraste con los valores normales o altos de la globulina gamma, inscribe una curva electroforética característica en la que llama la atención el área relativamente aumentada de esta última.

En los casos de marasmo, las proteínas séricas también están disminuidas pero no en grado tan severo como en el kwashiorkor. En los nueve pacientes que se mencionan en este trabajo el promedio al ingreso fue 5.53 gr.% (D. E. 0.75) de los cuales el 53% corresponde a la albúmina. Esta diferencia de comportamiento en las proteínas séricas de uno y otro grupo, no ha sido confirmada por Vitale y Vélez en Colombia (74) que, en casos de marasmo, han encontrado valores tan bajos como los observados en SPI.

A nuestro juicio, esta discrepancia de resultados solo se debe a diferencias de criterio al hacer la clasificación clínica de los pacientes, ya que los casos que estos autores estudiaron parecen haber estado en una etapa casi terminal.

Durante el tratamiento, si la dieta es adecuada, las globulinas alfa 2 y beta se recuperan rápidamente alcanzando valores normales alrededor de la segunda semana. La albúmina, mucho mas tarde las anteriores, se estabiliza sin llegar a valores normales más o menos al 21o. día de tratamiento; la globulina gamma no sigue ninguna tendencia determinada, y la globulina alfa 1 no se modifica.

3. Urea y creatinina — Los bajos valores de urea en orina y en suero han sido interpretados como consecuencia de una disminución general del metabolismo protéico (64). La creatinina sérica que inicialmente está dentro de límites normales, disminuye rápidamente con el tratamiento, y luego se estabiliza en valores bajos que persisten subnormales aún después de 18 meses de dieta adecuada (75).

Lo inverso sucede con la creatinina urinaria que, de bajos valores iniciales, asciende durante la primera semana mucho mas de lo que podría esperarse en relación con el aumento de la masa muscular. Esta variabilidad en cuanto a los valores séricos y urinarios de la creatinina, así como la observación de varios investigadores (75) de que la depuración de este metabolito mejora con el tratamiento, indican alteraciones severas de la función renal y advierten acerca de la reserva con la que los datos iniciales deben ser interpretados (en particular la creatinina urinaria como índice de masa muscular).

tratamiento; sin embargo, los niveles de tiamina y riboflavina no se presentan tan reducidos como sería de esperar a juzgar por la historia dietética. Es probable, que bajo las condiciones de una ingesta proteica tan insuficiente, la demanda de estas vitaminas esté muy reducida y, en esta forma, se produzca una suficiencia relativa a pesar de que la ingesta sea muy baja. La excreción de ácido xanturénico en la orina, y su normalización con el uso de piridoxina ha sido interpretado por Abbasy y col. (81) como deficiencia específica de vitamina B6.

6. Minerales — El calcio sérico se encuentra en el límite inferior de lo normal (82), y los valores de fósforo (82), de cobre, de hierro, de capacidad de combinación del hierro (67), y de potasio (83), también se presentan reducidos. Cabe señalar que el grupo de investigadores del Hospital Infantil de México (82) ha encontrado que el producto calcio-fósforo a menudo da cifras menores de 50 que es el valor mínimo aceptable para que haya una osificación satisfactoria; sin embargo, este hallazgo no ha sido confirmado por otros investigadores (38).

7. Enzimas. — La determinación de enzimas en el suero de casos de SPI ha revelado valores bajos de pseudocolinesterasa, amilasa, estearasa, y fosfatasa alcalina. (74-84). En el jugo duodenal también se ha encontrado que la actividad de la tripsina, de la amilasa y de la lipasa están disminuidas (85). No obstante, con el tratamiento dietético, éstas recuperan sus valores normales rápidamente, según lo demuestran las observaciones de Véghelyi (86) en niños con edema nutricional, en los que tres días de tratamiento con leche, fueron suficientes para normalizar su actividad enzimática duodenal.

Sriramachari, en 1953 y Ramalingaswami, en 1954 (87), informaron que el hígado de pacientes de kwashiorkor tiene concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina, mientras que en el suero sanguíneo está enzima, inicialmente baja, disminuye aún más entre el 7o. y 14o. días de tratamiento (74). Este descenso brusco fue interpretado por Schwartz (88) como consecuencia de la recuperación funcional del hígado que, al metabolizar el exceso de enzima acumulado, ocasiona indirectamente su descenso en el suero.

Los niveles elevados de transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), de transaminasa pirúvica (TP) y de dehidrogenasa isocitrica (DIC) en pacientes de kwashiorkor (84), han sido interpretados como consecuencia de la destrucción hepática y muscular; los valores más altos de las dos primeras, sobrepasan los de la dehidrogenasa isocitrica (que es específica de daño hepatocelular), e indican que la pérdida de proteína es mucho mayor en el músculo que en el propio hígado.

Las observaciones de Edozien (84) en un paciente cuyos altos valores iniciales de TGO, TP y DIC disminuyeron considerablemente con el uso de metionina, señalan que en algunos casos de desnutrición las alteraciones hepáticas son muy importantes.

Los análisis histoquímicos del hígado de pacientes de kwashiorkor han dado valores bajos de pseudocolinesterasa, niveles normales de dehidrogenasa láctica y de citrócomo oxidasa, y valores elevados de fosfatasa alcalina. Los trabajos que a este respecto ha llevado a cabo el INCAP en niños con SPI han demostrado valores normales de oxidasa del ácido glicólico, de dehidrogenasa del DPNH, de dehidrogenasa málica, de transaminasa, de nucleótidos de piridina en forma oxidada y de colesterol; y valores bajos de la oxidasa de la xantina y de la oxidasa de los D aminoácidos (89).

8. Composición tisular — Los análisis del hígado de los pacientes con kwashiorkor revelan un aumento del contenido total de grasa (90) y de colesterol (87) mientras que en los casos de marasmo, éste es normal (91).

En relación al contenido de proteína, Waterlow y col. en 1957 (90) notificaron pérdida de más o menos 40% tanto en los casos de kwashiorkor como en los de marasmo, sin embargo, sus resultados fueron interpretados en la presunción de que el contenido total de ácido desoxiribonucleico no varía, lo que parece no ser cierto cuando la dieta es deficiente en proteínas (92).

Recientemente Méndez de la Vega y Tejeda del INCAP (91), han encontrado que cuando el contenido hepático de proteína se expresa por 100 gr. de hígado seco o por cm. de estatura, no hay diferencia significativa entre los niños bien nutridos y los pacientes de SPI y de marasmo. El contenido de grasa aún expresado en esta forma, se encuentra definitivamente aumentado en los casos de SPI.

En el músculo el contenido de proteína aumenta significativamente con el tratamiento, hecho que ha sido interpretado como prueba de que existe deficiencia inicial (93).

9. Hormonas — Algunos autores han notificado cifras bajas de 17 ketosteroides urinarios en pacientes desnutridos (94), sin embargo estos resultados no están de acuerdo con las observaciones de otros investigadores (95) que han reportado valores normales. Es posible que esta discrepancia se deba a diferencias de edad en los grupos estudiados.

Monckeberg y col. (96) en Chile, informaron que los lactantes distróficos tenían una disminución de la actividad glucocorticoide con excreción baja de 17 hidroxicorticosteroides urinarios. En 1961, Castellanos y Arroyave (95) en estudios comparativos de SPI y marasmo encontraron que la excreción urinaria de estos esteroides estaba elevada en el marasmo y normal en el SPI.

Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos en nuestros casos de SPI en los que los valores de 17 hidroxicorticoides en orina de 24 horas, por metro cuadrado de superficie, son normales.

F. PATOLOGIA

En este capítulo nos referiremos únicamente a las alteraciones histológicas de los órganos más afectados, ya que las características físicas ya han sido descritas, y sólo dependen del tipo clínico, de la gravedad de la enfermedad y del tiempo de evolución.

En el SPI los órganos más severamente afectados son el páncreas y el hígado, y los cambios que en ellos se observan son siempre constantes, variando únicamente en extensión y en severidad. En el primero de ellos (páncreas) se ha descrito atrofia de las células secretoras de los acinis, con pérdida de protoplasma y ausencia de los gránulos de zimógeno, así como aumento de tejido fibroso intersticial. Estos hallazgos están de acuerdo con la disminución enzimática del jugo duodenal (85) y con las observaciones de varios investigadores (38) de que el páncreas de pacientes que mueren con SPI se autoliza muy lentamente.

El hígado muestra un cambio grasiento de gota gruesa al principio de distribución portal que luego abarca todo el lobulillo y le da aspecto de panal de abejas (38). En algunas áreas hay quistes grasos y zonas de necrobiosis con acúmulo de células inflamatorias y en el resto se ven los hepatocitos deformados llenos de grasa y con el núcleo desplazado hacia la periferia. Tejada (38) por medio de biopsias durante el tratamiento, ha encontrado que la grasa hepática desaparece entre el 15° y 30° días, y que los depósitos de hemosiderina en las células de Kupfer, presentes en el 35% de los casos, también disminuyen marcadamente. En los espacios porta hay aumento del número de células, en particular de los histiocitos; y entre los diferentes lobulillos, proliferación de fibras de reticulina que le dan al órgano el aspecto histológico descrito como **fibrosis estelar** (4).

Todas estas alteraciones de carácter histológico, así como las descritas en el páncreas son del todo reversibles con el tratamiento, exceptuando la proliferación reticular, que persiste.

Las glándulas salivares, especialmente la parótida, presentan cambios similares a los descritos en el páncreas, pero sin fibrosis intersticial. La lengua se presenta lisa y atrófica, con disminución en el número y tamaño de las papilas filiformes. El estómago en algunos pacientes está muy dilatado, con adelgazamiento de la pared y pérdida de los pliegues de la mucosa y en otros es de tamaño normal, con los pliegues bien marcados y con edema de la submucosa. En las glándulas del fundus hay atrofia de las células secretoras especialmente de las parietales, y ausencia de gránulos de zimógeno. El intestino delgado por lo general se encuentra dilatado y la pared muy adelgazada (como "papel de china"), muestra atrofia de todas sus capas, particularmente de la mucosa, que se presenta lisa y pálida. Histológicamente hay disminución del número y tamaño de las vellosidades intestinales que se observan pequeñas y con poca actividad mitótica en el fondo de las criptas de Lieberkuhn. En la submucosa hay disminución del número de placas de Peyer. El intestino grueso presenta alteraciones similares aunque no tan severas y a menudo asociadas a colitis de etiología indeterminada, o bien a colitis de origen bacteriano.

El bazo, pequeño y con poca pulpa, muestra el examen microscópico hipocelularidad de los folículos de Malpigio con atrofia de los centros germinales. Cambios histológicos de naturaleza semejante han sido descritos en el tejido linfoide del resto del organismo.

Zubirán y Gómez Mont (94), estudiando los cambios endocrinos que ocurren en la desnutrición, observaron que el 51% de los adultos incluidos en su investigación presentaban cambios histológicos de la hipófisis. Sin embargo, Russfield y Tejada (38) refiriéndose especialmente a niños con S. P. I., no encontraron alteraciones importantes y concluyeron que la glándula estaba normal. Este último hallazgo concuerda con los trabajos experimentales de Adams y col. (97) en desnutrición, que muestran disminución de la actividad vasopresora del lóbulo posterior y cambios histoquímicos en los núcleos supraópticos, y en el tracto supraóptico-hipofisiario (alteraciones que sugieren trastornos funcionales de estos centros), pero no cambios histológicos en la hipófisis.

En la glándula tiroides se ha descrito disminución e irregularidad de los acinis con escaso material coloide y, en algunos pacientes fibrosis intersticial (38).

Tejada (38), ha clasificado las alteraciones histológicas presentes en las glándulas suprarrenales en dos categorías: a) ordenamiento de los cordones celulares de la zona fasciculata, con núcleos picnóticos y materia lipóide en el protoplasma, que probablemente indican hipoactividad, y b) pérdida de la alineación celular, núcleos grandes y vesiculosos con la cromatina en grumos y el citoplasma eosinófilo sin lipóides, que sugieren hiperactividad. Esta ambigüedad de resultados aparentemente contradictorios solo se debe al diferente estado evolutivo de la enfermedad o de la recuperación de los pacientes al momento de ocurrir el fallecimiento.

Las glándulas paratiroides, los ovarios y los testículos de niños con SPI no muestran alteraciones de importancia. Este hecho probablemente se debe a que todavía no han alcanzado maduración endócrina, ya que en los adultos con desnutrición estas glándulas sí presentan cambios histológicos (94).

En lo que respecta a las alteraciones cutáneas éstas han sido clasificadas en tres tipos: a) descamación furfurácea, sequedad, hiperqueratosis y queratosis folicular; b) descamación en grandes colgajos con hiperpigmentación, y c) vesiculación de la epidermis que puede evolucionar hasta la ruptura y la ulceración. Estas lesiones son más frecuentes en las extremidades, en los flancos, y en los pliegues de flexión, y pueden estar presentes simultáneamente en diferentes regiones.

En el riñón se han descrito degeneración turbia e infiltración grasa de los túbulos (38) y algunas veces alteraciones glomerulares consistentes en esclerosis y hialinización (98).

El músculo esquelético presenta atrofia de las fibras con pérdida de la estriación normal, aumento del número de núcleos en el sarcómero y áreas focales de necrobiosis con infiltración histiocitaria (38).

Por su parte, el tejido óseo, muestra retardo general de maduración. En las epífisis de los huesos largos el espesor de la zona de calcificación endocondral se presenta disminuida; hay enrarecimiento trabecular, reducción del número de osteoclastos, y líneas densas de orientación transversal que representan períodos de detención del crecimiento (4).

En los pulmones puede haber hemorragias intraalveolares y zonas de atelectasia por mala ventilación. Las complicaciones infecciosas, generalmente de tipo neumónico o bronconeumónico, son muy frecuentes y han sido descritas en el 67% de los casos de autopsia (38).

G. TRATAMIENTO

El tratamiento de la desnutrición infantil es esencialmente dietético y debe estar encaminado a proporcionar, de la manera más fácilmente utilizable, la cantidad adecuada de los nutrientes necesarios para que el organismo recupere su normalidad.

Se ha considerado que la leche de vaca íntegra es el alimento ideal para este fin, no solo por su alto contenido calórico, sino porque sus proteínas son de buena calidad. Sin embargo, el hallazgo de que los pacientes con SPI tienen valores bajos de enzimas en el jugo duodenal y digieren defectuosamente la grasa (99) ha sido la razón por la cual varios investigadores han recomendado el uso de leche semidescremada para iniciar el tratamiento (38). En este respecto Béhar (100) y Dean y col. (99) han observado que con este tratamiento los pacientes presentan una mayor incidencia de diarrea, hecho que ha sido atribuido por los últimos al alto contenido de lactosa de esta preparación (99).

Las observaciones de Véghelyi en cuanto a la rapidez con que se recupera la actividad enzimática duodenal (96) así como el resultado de los estudios de balance de grasa que han demostrado que la absorción es proporcional a la ingesta (38) favorecen el uso de la leche íntegra desde el inicio del tratamiento.

El grupo del INCAP (100) que ha efectuado numerosos trabajos de experimentación y estudios de balance de nitrógeno usando fórmulas diferentes, recomienda la administración de una dieta que proporcione de 3 a 5 gr. de proteína/Kg. de peso corporal/día. La ingesta calórica debe aumentarse progresivamente hasta más o menos 150 calorías por kilo, y la grasa puede ofrecerse sin restricción, aún desde el principio del tratamiento, en la cantidad necesaria para satisfacer los requerimientos. El uso de leche íntegra con el agregado de caseinato de calcio y azúcar, satisface idealmente las condiciones especificadas, aunque se han obtenido resultados igualmente satisfactorios con dietas a base de proteína vegetal.

Siempre que sea necesario, pero especialmente al ingreso deberán corregirse sin pérdida de tiempo los trastornos del metabolismo del agua y de los electrolitos, que en estos pacientes revisten mucha gravedad y constituyen la principal causa de muerte durante los primeros días de tratamiento.

Desde la segunda semana se introducen individual y progresivamente, otros alimentos, de manera que alrededor de la cuarta semana el paciente ya tolera en forma satisfactoria una dieta completa.

El valor de las vitaminas en el tratamiento de la desnutrición infantil ha sido estudiado cuidadosamente por numerosos investigadores (101), pero no se ha podido demostrar ningún efecto beneficioso definitivo. Por el contrario, algunos autores (101) han advertido acerca de la afinidad de los grupos metilos con el ácido nicotínico y recomendado que su administración sea muy cuidadosa, ya que podría ocasionar una competencia desfavorable disminuyendo la disponibilidad de metilos libres para procesos metabólicos más importantes.

Con respecto a la vitamina A el criterio terapéutico es completamente diferente y su uso está absolutamente indicado con sólo la presunción de su deficiencia, ya que la evolución de las lesiones oculares puede ser muy rápida llegando hasta la desnutrición total de la córnea en corto tiempo.

El uso de sustancias lipotróficas (colina, metionina, vitamina B12) también ha sido estudiado por varios investigadores (101), pero su utilidad en cuanto a la mejor o más pronta resolución de las alteraciones hepáticas es dudosa.

Considerando que los pacientes desnutridos frecuentemente desarrollan complicaciones infecciosas severas, con escasos síntomas clínicos, el uso profiláctico de antibióticos y sulfonamidas sí está indicado durante el período agudo de la enfermedad.

7. PREVENCIÓN

A grandes rasgos, el problema de la desnutrición infantil es el resultado de una serie compleja de factores múltiples entre los cuales cabe citar los aspectos educativos, culturales, sociales y económicos de la familia y, no menos importante, el desarrollo agrícola de los países. Al atender casos de desnutrición debemos pues enfocarlos desde el punto de vista integral que cubra estos aspectos, ya que todos ellos entran en juego en el desarrollo de la enfermedad.

Ajeno al aspecto médico, como lo dicen Béhar, Bressani y Scrimshaw (102) su prevención involucra técnicas de educación, mejoramiento de la calidad protéica de la dieta y medidas efectivas de saneamiento ambiental. La acción conjunta y bien coordinada de los organismos gubernamentales en los campos de salud pública, agricultura y educación encaminada a prevenir este grave problema, está llamada a desempeñar una función de suma importancia en este sentido.

II PARTE EXPERIMENTAL

A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

En el presente trabajo se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico clínico de desnutrición, tomados del Servicio de Admisión y del Servicio de Medicina de Niños del Hospital General, y del Servicio de Emergencia del Hospital Roosevelt. Por facilidad técnica para la colección de orina se escogieron solo varones, los que fueron clasificados de acuerdo con Gómez (65), según el por ciento de déficit ponderal, en desnutrición de primero, segundo y tercer grados.

Las características clínicas sirvieron como base para separarlos en kwashiorkor, SPI y marasmo, y para representarlos gráficamente en el triángulo de la desnutrición (Béhar) (64) de acuerdo con los siguientes conceptos:

Presencia de edemas con preservación del tejido celular subcutáneo de la masa muscular, con o sin lesiones cutáneas y alteraciones del cabello: kwashiorkor.

Ausencia de edemas con disminución marcada del tejido celular subcutáneo (casi ausente) y de la masa muscular, con o sin lesiones cutáneas y alteraciones del cabello, y déficit ponderal de más de 40%: marasmo.

Presencia de edemas, con disminución variable del tejido celular subcutáneo y de la masa muscular, con o sin lesiones cutáneas y alteraciones del cabello: formas mixtas kwashiorkor marasmico o SPI.

Ausencia de edemas con diferentes grados de déficit ponderal, disminución variable del tejido celular subcutáneo y de la masa muscular, con o sin lesiones cutáneas y alteraciones del cabello: desnutrición de primero, segundo o tercer grados de tipo marasmático.

Es importante hacer notar que no existe límite preciso entre la desnutrición severa de tercer grado y el marasmo, y que la transición de una a otra es imperceptible, diferenciándose sólo por el grado de disminución del tejido celular subcutáneo y de la masa muscular. A nuestro juicio esta falta de exactitud en cuanto al concepto clínico de qué es marasmo, es la causa de muchas observaciones contradictorias en la literatura, ya que cada autor clasifica sus casos usando un criterio casi personal.

La historia nutricional de todos nuestros pacientes fue obtenida personalmente de la madre o del encargado del niño a base de recordatorio y clasificada en tres etapas (al destete, antes y durante la enfermedad) y en seis grupos básicos de alimentos (leche, proteína animal, cereales, legumbres, frutas y otros).

A continuación se presenta el patrón dietético antes de la enfermedad, obtenido de 14 pacientes incluidos en esta investigación.

DIETA PROMEDIO ANTES DE LA ENFERMEDAD *

Nutrientes	Niños Estudiantes	Preescolares (Area rural) **	Cantidad Reco- mendada para 4-6 años ***
Calorías	665.0	908.0	1,700.0
Proteína total (g)	22.7	25.0	50.0
Proteína animal (g)	8.6	3.2	
Grasa (g)	11.3	8.5	
Carbohidratos (g)	121.8	185.0	
Calcio (mg)	542.0	446.0	1,000.0
Fósforo (mg)	484.0	520.0	
Hierro (mg)	5.0	9.0	8.0
Tiamina (mg)	0.5	0.5	0.9
Vitamina A (U.I.)	646.0	1037.0	2,500.00
Riboflavina (mg)	0.6	0.3	1.3
Niacina (mg)	4.1	5.5	11.0
Vitamina C (mg)	18.0	21.0	50.0

* La tabulación de estos datos se llevó a cabo en el Servicio de Encuestas Dietéticas de la División de Salud Pública del INCAP.

** Santa María Cauqué (1959), INCAP.

*** Tomado de "Recommended Dietary Allowances", National Research Council, 1958.

Todos los niños fueron examinados y clasificados el mismo día de su ingreso. Además del examen físico usual se investigaron particularmente 32 síntomas y signos específicos de desnutrición o de deficiencias vitamínicas que fueron clasificadas en 5 grados de severidad, 0, dudoso, x, xx, xxx de acuerdo con el sistema de Béhar, Viteri y Wilson del INCAP que se describe:

Apatía:

- 1o. Niño aún alerta que se interesa por el medio ambiente y que responde a preguntas o a órdenes de ejecutar determinado acto.
- 2o. Se interesa muy poco por el medio ambiente; responde con dificultad a preguntas o a órdenes.
- 3o. Niño por completo indiferente; no responde a preguntas ni a órdenes.

Irritabilidad:

- 1o. Protesta a maniobras que le molestan.
- 2o. Protesta al examen, aún por maniobras que no le molestan.
- 3o. Protesta al menor contacto.

Anorexia:

- 1o. Acepta, pero con dificultad e insistencia, la cantidad normal para su edad de un alimento aceptable.
- 2o. Sólo acepta cantidades menores que las correspondientes a su edad.
- 3o. Rechaza cualquier alimento.

Extensión lesiones piel:

- 1o. Sólo en los miembros inferiores o regiones limitadas no muy extensas de miembros inferiores y superiores y/o región perianal.
- 2o. Regiones extensas en los miembros inferiores y superiores, con o sin áreas pequeñas afectadas en la cara y/o el tronco.
- 3o. Regiones extensas en todo el cuerpo.

Pigmentación:

- 1o. Eritema.
- 2o. Color parduzco claro.
- 3o. Color parduzco oscuro, casi negro.

Queratinización:

- 1o. Piel seca al tacto.
- 2o. Piel seca, resquebrajada recubierta de película delgada.
- 3o. Placas gruesas.

Descamación:

- 1o. Fina, furfurácea, no espontánea.
- 2o. En pequeños colgajos.
- 3o. En grandes colgajos.

Ulceraciones:

- 1o. Exulceraciones (sólo la epidermis).
- 2o. Hasta la dermis.
- 3o. Interesa los tejidos profundos.

Hiperqueratosis folicular:

- 1o. Folículos hiperqueratósicos diseminados en número escaso o numerosos, pero sensibles sólo al tacto.
- 2o. Folículos visibles numerosos.
- 3o. Folículos confluentes visibles que cubren la región posterior del brazo.

Acrocianosis:

- 1o. Ligero enfriamiento de las extremidades con coloración rosada o violeta pálida.
- 2o. Enfriamiento de las extremidades con coloración violácea.
- 3o. Enfriamiento de las extremidades con coloración violácea oscura.

Otras características vasculares:

- Piel Piel marmórea.
Lesiones petequiales o equimóticas.
Nota: anotar específicamente, aspecto, distribución, etc.

Edemas:

- 1o. Sólo en las extremidades inferiores.
- 2o. Extremidades inferiores y superiores.
- 3o. Generalizado (anasarca).

Deshidratación:

- 1o. Signo leve de trapo mojado que desaparece pronto.
- 2o. Signo de trapo mojado, franco, persistente, y ojos ligeramente hundidos.
- 3o. Ojos hundidos y alteraciones de la conciencia.

Hipotonía muscular:

- 1o. Dificultad del niño para mantener una posición que ya había alcanzado, siempre que no exista otra causa para ello.
- 2o. Imposibilidad de mantener la posición indicada pero con capacidad de mantener un miembro en el aire.
- 3o. Flacidez de los miembros.

Palidez:

Se indicará sólo si está presente o ausente.

Pelo desprendible:

- 1o. No tiene alopecia, pero al tirar se desprenden pocos cabellos.
- 2o. Ligera alopecia, y/o se desprenden fácilmente en mayor cantidad.
- 3o. Marcada alopecia y/o desprendimiento fácil de la mayor parte de los cabellos que se tiren.

Pelo seco, quebradizo:

- 1o. Pérdida de brillo y de suavidad (no cae).
- 2o. Adelgazado, permanece en desorden.
- 3o. Pelo muerto (de muñeca vieja) a menudo quebrado.

Discromia difusa:

- 1o. Color castaño con tinte rojizo.
 - 2o. Rubio calor con tinte rojizo.
 - 3o. Casi blanco.
- Nota:** (sólo para pelo negro o castaño oscuro).

Bandera:

Franjas de cabello con la coloración que se indica en el punto anterior.

Alteraciones de las uñas:

Se anotar únicamente su presencia o ausencia.

Avitaminosis "A", ojos:

- 1o. Engrosamiento de la conjuntiva bulbar.
- 2o. Marcado engrosamiento de ésta, con o sin manchas de Bitot y despulimiento de la córnea.
- 3o. Ulceraciones de la córnea.

Nota: Anotar por separado otras alteraciones (por ejemplo: Conjuntivitis).

Lesiones angulares de ojos y boca:

- 1o. Pequeña fisuración sin secreción.
- 2o. Fisuración franca, sangrante.
- 3o. Igual que No. 2, que se extiende más allá de las comisuras, con secreción serosa.

Queilitis:

- 1o. Labios enrojecidos y/o fisuras discretas.
- 2o. Fisuración franca, sangrante.
- 3o. Marcada fisuración con edema.

Rodete gingival:

- 1o. Ligera hipertrofia y congestión del borde gingivo-dental; no sangra fácilmente.
- 2o. Hipertrofia y congestión franca; sangra fácilmente a la presión.
- 3o. Hipertrofia y congestión marcadas, sangra espontáneamente o al contacto.

Nota: Si parece de naturaleza infecciosa, con secreción purulenta, se anotará específicamente.

Atrofia papilar:

- 1o. Papilas pequeñas, casi desaparecidas en la punta y bordes de la lengua.
- 2o. Papilas apenas perceptibles.
- 3o. Lengua completamente lisa.

Nota: Anotar si la lesión predomina en papilas fungiformes, filiformes o en ambas.

Caries:

- 1o. Hasta 3 caries.
- 2o. Hasta 6 caries.
- 3o. Más de 6 caries.

Manchas del esmalte:

- 1o. Mancha café que no profundiza.
- 2o. Mancha negruzca que ha interesado el esmalte.
- 3o. Ha profundizado más allá del esmalte y/o quebrado el diente.

Atrofia de la mucosa nasal:

- 1o. Papilación pequeña.
- 2o. Papilación apenas perceptible.
- 3o. Completamente lisa.

Salivares hipertrofiadas:

- 1o. Apreciable sólo a la palpación.
- 2o. Visibles a simple vista, en forma discreta.
- 3o. Francamente visibles a simple vista.

Distensión abdominal:

- 1o. Visible sólo con el niño de pie.
- 2o. Visible aún en decúbito dorsal.
- 3o. Francamente visible, con aumento de tensión de la piel.

Hepatomegalia:

- 1o. De 1 — 3 cm.
- 2o. Hasta 5 cm.
- 3o. Más de 5 cm.

Reflejos:

Se hará la anotación respectiva, según se consideren normales, dudosos o francamente alterados.

POSICION

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| 0—Acostado | 3—Sentado por sí solo |
| 1—Sentado con ayuda | 4—Parado por sí solo |
| 2—Parado con ayuda | 5—En marcha |

Largo de brazo: en cm.**Circunferencia del brazo:** en cm.

Espesor del tejido cecular subcutáneo (Cara posterior del brazo): en mm.

En los Cuadros Nos. 1 y 2 y en la Figura 7 se presentan las características clínicas y los signos físicos más importantes observados en los pacientes del presente estudio.

CUADRO No. 1
CARACTERISTICAS CLINICAS

Clave	Origen	Edad	Tiempo de evolución	Duración de la apatía	Anorexia	Diarrea	Vómitos	Duración del edema
EE-14	Sta. Rosa	1 a 5 m	3 meses	3 meses				
15	Guatemala	2 a 6 m	3 meses	3 meses	sí	sí	sí	2 semanas
16	Sta. Rosa	1 a 11 m	2 meses	presente	sí	sí	no	4 días
17	Capital	2 a 6 m	2 meses	presente	sí	sí	sí	—
18	El Progreso	3 a 1 m	1 mes	1 mes	sí	sí	sí	4 días
19	Sta. Rosa	2 a 9 m	3 meses	3 meses	sí	sí	sí	2 semanas
20	Guatemala	2 años	3 meses	3 meses	sí	sí	+	1 mes
22	?	7 años	15 días	presente	sí	sí	+	7 días
23	El Progreso	7 años	1 mes	2 semanas	—	sí	+	2 semanas
24	Quiché	4 años	1 mes	presente	sí	sí	no	1 mes
25	Jalapa	8 años	5 meses	2 semanas	sí	sí	+	1 semana
26	Sta. Rosa	4 años	6 meses	5 meses	no	+	+	1 semana
27	Capital	12 meses	1 mes	no	sí	?	+	5 días
28	Sta. Rosa	4 años	2 meses	presente	no	sí	sí	8 días
29	Sta. Rosa	5 años	2 meses	presente	sí	sí	?	1 mes
PC-119	Guatemala	2 a 6 m	2 meses	2 meses	sí	sí	+	3 días
					no	no	no	2 meses

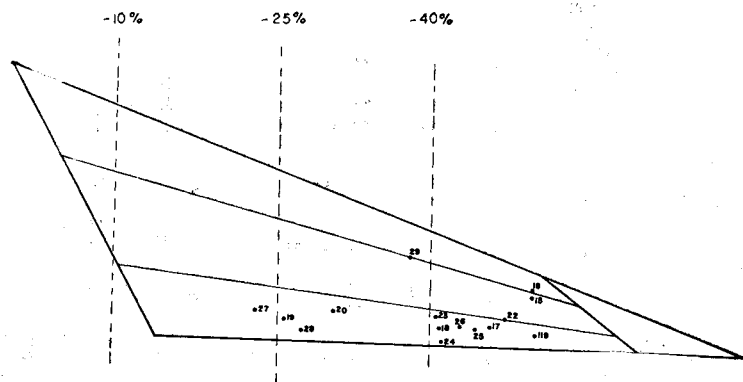
CUADRO No. 2

CARACTERISTICAS FISICAS

Clave	% déficit de peso de peso Apatía	Irritabilidad	Extensión piel	Pigmentación	Queratinización	Descamación	Ulceración	Hiperqueratosis folicular	Acrocianosis Edema	Pelo desprendible	Pelo seco	Discromía	Signo de bandera	Avitaminosis (A) ojos	Queratitis	Atrofia papilar	Hepatomegalia	Tejido celular subcutáneo
EE-14	44 xx	xxx	xx	xxx	d	d	x	o	o x	xx	x	x	no	xx	o	x	x	2.7mm
15	52 x	xx	x	o	x	x	o	o	o x	x	o	o	no	o	x	o	o	1.6mm
16	55 x	xx	xx	xx	x	x	o	o	o o	xx	xx	x	si	o	x	o	o	2.5mm
17	51 xx	xx	xx	o	o	x	o	o	d x	xx	x	o	no	o	d	d	x	2.8mm
18	43 d	o	xxx	o	o	o	o	o	xx xxx	xx	o	x	sí	o	o	d	o	7.8mm
19	26 xx	x	xxx	xx	xx	x	x	o	xx xxx	xx	xx	x	sí	-	xx	x	o	6.4mm
20	30 o	o	xx	xx	xx	d	d	o	xx xx	x	o	o	no	xx	o	o	o	2.8mm
22	53 d	d	x	o	o	x	o	o	d x	xx	o	o	no	-	o	d	o	—
23	46 o	o	xx	d	xx	x	o	x	o xx	x	o	o	no	x	o	x	o	—
24	66 x	x	o	xx	xx	xx	o	o	d xxx	xx	xx	xxx	sí	o	x	d	o	11.4mm
25	48 d	o	xx	xxx	xx	d	o	d	o xx	xx	o	o	no	o	o	d	o	—
26	47 xx	xx	xxx	d	d	x	o	o	xx xxx	xx	xx	d	no	o	o	x	o	6.8mm
27	22 x	xxx	xx	x	d	x	d	o	xxxxx	xx	d	xx	sí	o	o	o	o	8.0mm
28	28 xx	d	xxx	xxx	xxx	xxx	xx	o	x xxx	xx	xx	xx	no	-	x	xx	o	—
29	38 o	xxx	d	d	o	o	o	o	o o	x	x	o	no	xx	o	o	o	—
PC-119	49 xx	xx	xx	xxx	xxx	xx	o	xx	xx xxx	xx	xx	d	no	o	o	x	xxx	—

Peso ideal — peso seco x 100/peso ideal (x edad)
d = dudoso

Peso seco: Promedio de los pesos mínimos sin edemas (Peso ideal según Watson y Lowry).



Cinco casos fueron estudiados en el Servicio de Medicina de Niños del Hospital General y se trataron con dieta libre desde el segundo día de su ingreso más 5,000 U. I. diarias de vitamina A* durante los 10 primeros días de hospitalización. Once pacientes se estudiaron en la Unidad Metabólica del INCAP (Hogar de Niños Convalecientes) y fueron tratados con leche en polvo íntegra ** más 20,000 U. I. diarias de vitamina A*** las dos semanas. A todos los pacientes se les dió Lytren**** durante los dos primeros días.

La administración de la fórmula se inició a una concentración de 2g. de proteína y 80 calorías por Kg. de peso corporal, de las cuales 20% eran provenientes de grasa. La cantidad inicial (de 2 a 4 onzas cada 3 o 4 horas, seis a ocho veces) se aumentó progresivamente de acuerdo con la tolerancia y el apetito del enfermo hasta alcanzar un máximo de 8 onzas por vez con un total de cinco tomas diarias. La ingestión de calorías y proteínas también se aumentó progresivamente hasta un máximo de 4g. por kilo y 140 calorías por Kg. (20% de las calorías provenientes de grasa). Desde la segunda

* Arovit (Roche).

** Rose Mary o Lirio Blanco.

*** Acetato de vitamina A (Roche).

** ** Lytren (Mead Johnson International).

* NOTA: La vitamina A se administró para garantizar su disponibilidad en la glándula suprarrenal, especialmente durante los primeros días en que el tratamiento era exclusivamente a base de leche.

semana se agregaron en la dieta en el orden mencionado, banano, jugo de anranja, güicoy (*Cucurbita pepo. L.*), zanahoria, yema de huevo, clara de huevo, carne, pan y otros alimentos, de manera que alrededor de la tercera semana de tratamiento los niños aceptaban satisfactoriamente una dieta completa. Cada alimento fue introducido por separado en días diferentes y la ingesta de leche se modificó hasta la tercera o cuarta semana cuando su cantidad y concentración fueron disminuidas a medida que la ingestión de otros alimentos aumentó.

Durante los cuatro primeros días de hospitalización se administraron aproximadamente 1.200.000 unidades I.M. diarias de penicilina cristalina y después, durante los 6 a 8 días siguientes, alrededor de 800.000 unidades I.M. diarias de penicilina procaína.

La recuperación clínica y bioquímica de estos pacientes fue muy satisfactoria con el tratamiento descrito. La curva de peso aumentó constantemente desde el 13o. día (D.E. 2) en que los niños perdieron los edemas y alcanzaron su peso seco, y la diarrea, frecuente al ingreso, cedió sin tratamiento adicional.

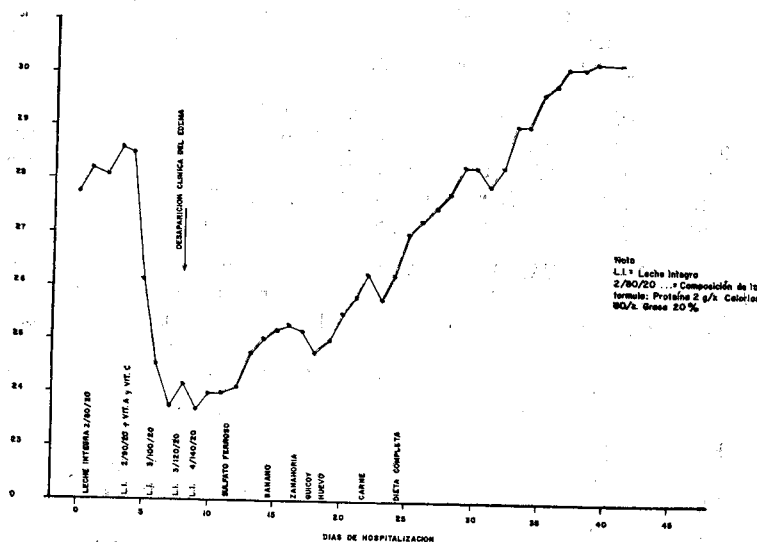


Fig. 8 Curva de Peso de un caso de SPI (EE-19)

Tres de los pacientes con SPI severo (casos EE 21, EE 14 y EE 28) fallecieron al 2º, 9º y al 7º días de hospitalización. En los dos primeros en que se hizo autopsia, ésta confirmó el diagnóstico clínico de SPI y bronconeumonía bilateral.

B. HALLAZGOS HEMATOLOGICOS

1. METODOS. — De todos los pacientes que formaron parte del presente trabajo se obtuvieron muestras de sangre venosa a la mañana siguiente de su ingreso y luego semanalmente hasta que fueron dados de alta. Como anticoagulante se usó oxalato de amonio (1.2g%) y oxalato de potasio (0.8%) en la proporción de 0.1c.c. de la mezcla para 1 c.c. de sangre. La hemoglobina se dosificó fotométricamente como cianhemoglobina (103), los glóbulos rojos fueron contados en duplicado usando pipetas y cámaras certificadas, y el hematocrito se determinó por micrométodo (104). Para el recuento de glóbulos blancos también se usaron pipetas y cámaras certificadas. Los reticulocitos fueron contados personalmente como % de 1000 glóbulos rojos usando azul de cresil brillante y giemsa como colorantes, y el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de hemoglobina corpuscular media se calcularon de acuerdo con los procedimientos usuales (105). Para la interpretación de los resultados se consideraron normales los siguientes valores:

Volumen corpuscular medio: 80 - 90 micras cúbicas
Hemoglobina corpuscular media: 25 - 30 mcg.
Concentración de hemoglobina corpuscular media: menos de 32% no saturada - 32% más, saturada.

De ocho pacientes se obtuvo médula ósea inicial (durante los 4 primeros días de hospitalización) y después de un período variable de tratamiento, utilizando indistintamente la punción espinal, tibial o iliaca; los frotos fueron teñidos con May-Grumwald Giemsa, y el material para inclusión fue fijado en formol al 10%.

2. RESULTADOS — A continuación se presentan los valores promedio obtenidos al ingreso para nuestros pacientes. En la parte inferior del mismo se expresan los valores y mínimos de variación.

	Hemoglobina (g%)	Hematocrito (%)	Glóbulos rojos (millones)	Glóbulos blancos (miles)
Promedio de 15 pacientes		10.9	34.5	4,083
D. E.		1.6	4.8	561,000
Amplitud de variación	7.6 a 13.4	22a 39	3,030 a 4,900	7,800 a 18,800

En 7 pacientes la anemia fue normocítica; en 4 fue macrocítica (dos normocrómicas y dos hiperocrómicas), y en 4 fue microcítica (dos hipocrómicas y dos normocrómicas); de estos últimos, sólo uno tenía uncinariasis.

En 12 de 13 pacientes (en que fue posible seguir la evolución), los glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito disminuyeron durante los primeros 20 días de tratamiento y luego comenzaron a mejorar progresivamente. Este fenómeno ya ha sido reportado por otros investigadores y ha sido interpretado como hemodilución (71).

En los ocho pacientes en que se hizo recuento de reticulocitos cada dos días los valores iniciales bajos (promedio 0.9%, variación 0.4 a 1.7%) aumentaron con tratamiento exclusivo de leche y vitamina A, alcanzando su valor máximo entre el cuarto y doceavo día para luego disminuir. En el presente trabajo no se encontró el pico tan alto de reticulocitosis que ha sido reportado por algunos autores (38, 67), pero los bajos valores que se encontraron en esta investigación (máximo 7.3%) están de acuerdo con las observaciones de Vitale y Vélez en Colombia (74). Los seis pacientes a los que se les administró hierro (sulfato ferroso 0.32g. BID) presentaron un segundo pico de reticulocitosis, más alto que el primero, pero muy variable en cuanto a incremento, consistencia y velocidad de respuesta.

En la figura 9 se puede ver el comportamiento típico de las constantes sanguíneas durante el tratamiento.

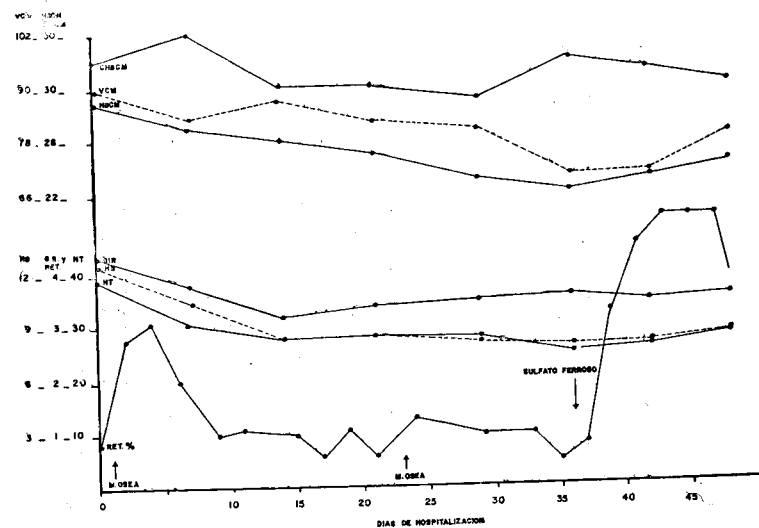


Fig. 9 Comportamiento Típico de las Constantes Sanguíneas durante el Tratamiento.

CUADRO No. 3
DISMINUCION DE LOS VALORES HEMATOLOGICOS DURANTE
LA ETAPA INICIAL DEL TRATAMIENTO

Clave	Hemoglobina (g %)		Hematocrito (%)		Glóbulos rojos (millones)	
EE-15 (14° día)	11	8.9	38	29	4.23	3.50
	19%		19%		17%	
EE-16 (12° día)	13.1	8.3	38	28	4.35	3.42
	36%		26%		22%	
EE-17 (14° día)	10.4	7.9	33	28	3.88	3.64
	29%		18%		6%	
EE-18 (19° día)	10.6	8.3	34	28	4.59	2.93
	22%		18%		14%	
EE-19 (20° día)	10.4	11.2	32	33	3.42	3.77
	—		—		—	
EE-20 (7° día)	10.3	8.5	34	28	3.52	3.38
	18%		18%		4%	
EE-22 (21° día)	13.3	8.9	38	28	4.05	2.80
	33%		26%		31%	
EE-23 (10° día)	11.9	9.8	36	33	4.80	3.80
	11%		8%		21%	
EE-24 (10° día)	9.6	8.6	36	30	4.12	3.96
	7%		17%		4%	
EE-25 (8° día)	11.2	10.0	36	34	4.40	3.30
	11%		11%		25%	
EE-26 (14° día)	12.6	8.3	39	28	4.35	3.20
	34%		28%		26%	
EE-27 (10° día)	11.2	8.0	38	31	4.90	3.60
	29%		19%		27%	
EE-29 (7° día)	11.6	8.6	37	28	4.37	3.00
	26%		24%		39%	

Los datos reportados corresponden al valor inicial y valor mínimo, y la cifra porcentual por debajo de ellos al % de disminución.
 Los días entre paréntesis, indican el tiempo de hospitalización transcurrido hasta el valor mínimo.

En seis de los ocho pacientes de los que se obtuvo médula ósea se encontró que la celularidad general aumenta durante el tratamiento, como se puede ver por la relación grasa-mieloide de algunos de estos pacientes.

RELACION GRASA-MIELOIDE

Clave	Inicial	Día de tratamiento	Control
EE-15	1:2.0	31	1:3.9
EE-19	1:1.2	25	1:1.4
EE-20	1:1.26	15	1:1.28
EE-24	1:2.3	32	1:2.5
EE-26	1:2.5	22	1:3.5

Los resultados de los recuentos diferenciales de células y de sideroblastos en la médula ósea no se dan a conocer en el presente trabajo.

C. HALLAZGOS BIOQUIMICOS

1. METODOS. — De todos los pacientes se obtuvo sangre venosa en ayunas, al día siguiente del ingreso, y semanalmente hasta que fueron dados de alta. El suero fue separado por centrifugación y congelado inmediatamente a — 20°C para dosificación posterior, por micrométodo, de vitamina A y carotenos (método de Bessey y colaboradores) (106), de nitrógeno de urea por neslerización después de incubación con ureasa y precipitación de las proteínas con ácido túngstico, y de creatinina por medio de la reacción de Jaffé con ácido picrico elevado a PH2 con hidróxido de sodio, sobre un filtrado libre de proteínas preparado con tungstato de sodio y ácido sulfúrico.

2. RESULTADOS. — Considerando la variación de los resultados entre los diferentes pacientes éstos se presentan individualmente en los cuadros No. 4, 5, 6.

CUADRO No. 4
VALORES DE VITAMINA A SERICA

(mcg/100cc)

Clave	Inicial	1a. semana (7-13)	2a. semana (14-20)	3a. semana (21-27)	4a. semana (28-34)	5a. semana (35-42)
EE-15	33.0	14.3	33.7	42.2	18.5	24.2
16	14.3	76.5	84.4	51.0	44.6	23.6
17	3.9	31.2	38.3	31.2 (20)	43.3 (22)	47.3(34)
18	0.8	31.8 (6)	40.8 (13)	51.0 (19)	35.7 (27)	32.5(35)
19	8.3	20.6	21.1	23.2	23.2	27.0
20	5.8	67.3	132.3	121.7		
22°	6.4	4.3 (5)	6.7 (12)	34.1	48.0 (26)	20.7
23°	0.0	28.0	—	79.0	63.7	
24	1.3	19.4	55.9	52.4	48.2	39.5
25°	6.5	3.2	49.2	50.5		
26	3.2	29.3	98.7	91.6	—	29.3
27°	13.6	53.1	60.9	—	40.1	47.8
29°	36.2	38.3	26.7	23.6		

Nota:—Las cifras entre paréntesis corresponden a los días de hospitalización en que se obtuvo la muestra.

*Estos pacientes fueron suplementados con 5,000 U.I. diarias de vitamina A (Arevit, «Roche»). El resto con 20,000 U.I. de acetato de vitamina A (Roche).

CUADRO No. 5

NITROGENO DE UREA° EN EL SUERO

(mg/100cc)

Clave	Inicial	1a. semana (7-13)	2a. semana (14-20)	3a. semana (21-27)	4a. semana (28-34)	5a. semana (35-42)
EE-15	11.5	14.0	6.5	15.0	10.0	9.5
16	12.0	9.0	13.1	11.2	11.8	11.7
17	12.5	8.5	7.0	6.5 (20)	15.0 (27)	21.5(34)
18	10.0	12.8 (6)	10.0 (13)	16.5 (19)	11.5 (27)	22.8(35)
19	19.5	20.6	21.1	23.2	23.2	27.0
20	15.2	18.9 (9)	23.5	20.6		
22	25.4	22.8	—	16.1	13.2(16)	12.6
23	17.0	17.2	16.7	16.7	26.5	
24	14.2	11.0	8.4	14.5	16.5	15.6
25	9.2	11.7	11.5	13.7	—	
26	16.0	10.2	19.4	17.8	14.2	9.7
27	9.0	12.0	8.2	12.4	8.9	10.3
28	6.6	10.8	—	10.0	—	—

NOTA:—Las cifras entre paréntesis corresponden a los días de hospitalización, en que se obtuvo la muestra.
Urea = N de urea x 2.14.

CUADRO No. 6

VALORES DE CREATININA EN EL SUERO
(mg/100cc)

Clave	1a. semana Inicial	(7—13)	2a. semana (14—20)	3a. semana (21—27)	4a. semana (28—34)	5a. semana (35—42)
EE-15	.64	.59	.65	.59	.59	.62
16	.68	.64	.60	.56	.65	.62
17	.56	.52	.47	.57 (20)	.65 (27)	.66(34)
18	.60	.58 (6)	.44 (13)	.76 (19)	.42 (27)	.56
19	.57	.44	.56	.44	.94	.52
20	.59	.56	.52	.59		
22	1.23	1.23 (5)	.92 (12)	.50	.40 (26)	.43
23	.48	.50	.55	.58	.38	
24	.67	.64	.94	.55	.34	.40
25	.62	.68	.52	.36		
26	.76	.55	.52	.43	—	.36
27	.57	—	.34	.36	—	.36
29	.43	.40	.30	.34		

NOTA:—Las cifras entre paréntesis corresponden a los días de hospitalización en que se obtuvo la muestra.

D. PROTEINAS SERICAS Y ELECTROFORESIS

1. METODOS. — La determinación de proteínas totales se hizo por el método de la columna de densidades (107). Para el fraccionamiento electroforético se utilizaron dos aparatos Arthur H. Thomas números 276 y 391, buffer de acetato de barbital con pH 8.6, fuerza iónica 0.075 y papel Whatman No. 1. Las tiras (con 10 lambdas de suero) fueron corridas durante 16 horas a 100 voltios y 3.5 miliamperios, fijadas a 120°C por minuto y teñidas con "Amido Schwartz 10B". El área relativa se determinó por medio del "Analytrol Spinco" con "Cam. B-5" y el área porcentual de la manera acostumbrada pero multiplicando las globulinas por 1.3 (para corregir la mayor afinidad de la albúmina por el colorante).

2. RESULTADOS. — Los valores de proteína total obtenidos al ingreso en los pacientes con SPI, fueron sumamente bajos dando un promedio de 3.51 (D.E.: 0.54 g%). El estudio de las diferentes fracciones muestra disminución de la albúmina ($p < 0.01$) y de las betas globulinas ($p < 0.01$) y alfa 2, mientras que la alfa 1 ($p < 0.01$) y la gamma se presentaron aumentadas, esta última sin alcanzar significancia estadística.

En los pacientes con marasmo (un caso del presente estudio: EE 15, y 8 pacientes estudiados anteriormente por el INCAP), el promedio de proteína total al ingreso fue 5.53 (D.E.: 0.54 g%). La albúmina está disminuida significativamente ($p < 0.01$) aunque no tan severamente como en el SPI; las globulinas alfa ($p < 0.05$) y gamma se presentan aumentadas y la globulina beta disminuida ($p < 0.01$).

En los pacientes recuperados de SPI las proteínas totales y la globulina gamma ($p < 0.01$) están más elevadas que en los niños normales. Sin embargo la albúmina todavía está significativamente disminuida ($p < 0.01$) y la alfa 1 ($p < 0.01$) no se ha modificado.

En la figura No. 10 se muestran las curvas electroforéticas típicas de un caso de cada grupo.

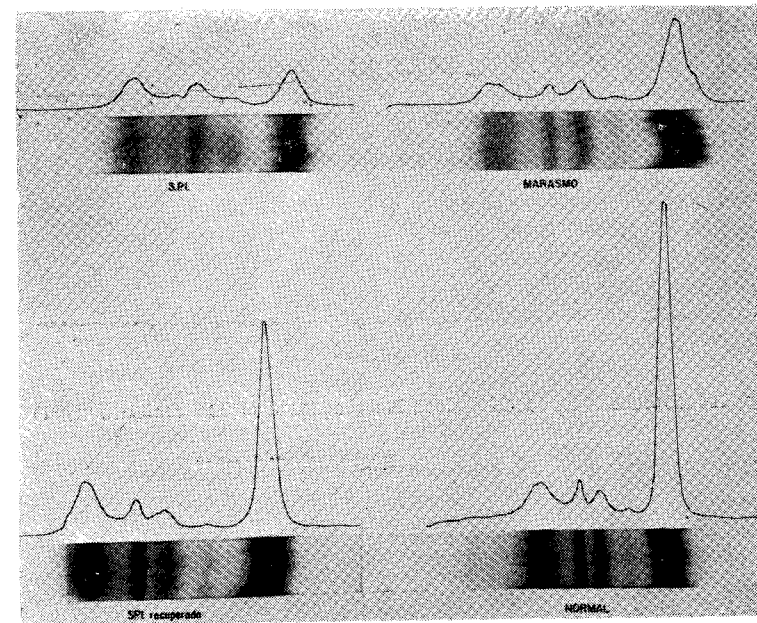


Fig. 10 Curva electroforética de Proteínas Séricas.

Durante el tratamiento de los niños de SPI, las diferentes fracciones protéicas se recuperaron progresivamente pero a muy distinta velocidad. El análisis de los resultados de 9 * pacientes en que se determinó el comportamiento electroforético semanalmente, muestra que la globulina beta es la primera fracción que se recupera alcanzando valores normales al 90. día de tratamiento. ($p < 0.01$). La globulina alfa 2 de manera similar, se normalizó alrededor del 12° día, sin embargo el aumento de sus valores no fue suficiente para alcanzar significancia estadística.

* Los datos fueron agrupados en periodos de tres días, las tendencias sometidas a un análisis de varianza.

C U A D R O No. 7 ELECTROFORESIS DE PROTEINAS SERICAS (g/100 cc)

	Proteína total	Albumina	alfa 1	alfa 2	Globulina beta	gamma	A/G
SPI							
promedio de 13 ptes)	3.51**	1.30**	0.23**	0.54	0.37**	1.08	0.50
D.E.	0.54	0.42	0.02	0.14	0.06	0.31	0.24
Marasmo							
(promedio de 9 ptes)	5.53**	2.95**	0.98*	0.41**	1.19	1.05	
D.E.	0.75	0.58	0.25	0.19	0.28	0.58	
Recuperados (SPI)							
(promedio de 10 ptes)	7.05	3.86*	0.24**	0.75*	0.82	1.39**	1.22
D.E.	0.62	0.24	0.11	0.16	0.13	0.40	0.27
Normales***							
(promedio de 10 ptes)	6.66	4.25	0.12	0.62	0.73	0.95	1.81
D.E.	0.20	0.33	0.08	0.17	0.10	0.40	0.36

* Significancia estadística en relación a los pacientes normales 0.01.

** Significancia estadística en relación a los pacientes normales 0.05.

*** Datos del Dr. Gómez P. de 10 pacientes de la capital (masculinos, 3—6 años de edad) de alto nivel socio económico (igual método solo lectura por elución)

DE= Desviación estándar

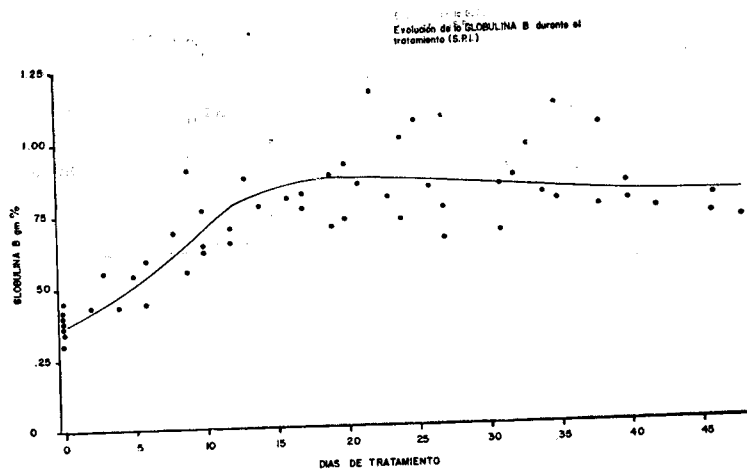


Fig. 11 Evolución de la Globulina Beta durante el Tratamiento (SPI)

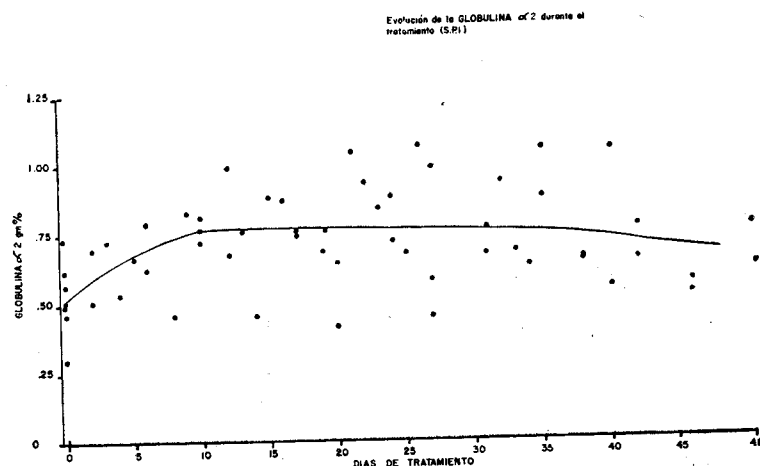


Fig. 12 Evolución de la Globulina Alfa durante el Tratamiento (SPI)

La recuperación de la albúmina, mucho más tardía que las anteriores, después de un período inicial prácticamente sin modificación, ascendió rápidamente hasta más o menos el 21° día en que de nuevo se aplanó inscribiendo así una curva sigmoidea que no alcanzó la normalidad durante todo el tiempo estudiado (de 4 a 5 semanas). Las proteínas totales evolucionaron de manera similar a la albúmina.

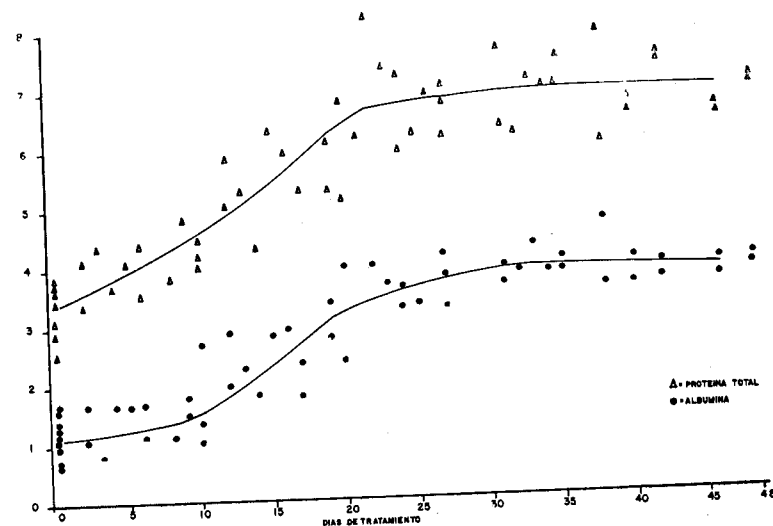


Fig. 13 Evolución de la Albúmina y de las Proteínas totales durante el Tratamiento (SPI).

De las otras dos fracciones, la globulina alfa 1 no se modificó con el tratamiento y la globulina gamma, en unos casos ascendió y en otros descendió sin mostrar tendencia definida.

NOTA: Las Figuras Nos. 11, 12 y 13 ilustran la naturaleza de la tendencia sin que la curva trazada constituya una expresión matemática de la relación que nos ocupa.

E. PROTEINAS Y ELECTROFORESIS DEL LIQUIDO DE EDEMA

1. MATERIAL Y METODOS — De tres pacientes edematosos (casos EE-24, 26 y 27) se obtuvo diariamente desde el ingreso 8 cc. del líquido de edema y más o menos medio cc. de sangre capilar para determinación de proteínas totales y electroforesis. El líquido de edema fue obtenido por medio de una aguja calibre 18 con 6 agujeros laterales, la cual fue introducida subcutáneamente de abajo hacia arriba en el tercio inferior de la pierna. Se cambió de lado alternativamente cada día. Después de descartar las primeras 15 gotas aproximadamente, el líquido de edema se colectó por gravedad en un tubo que fue mantenido en hielo durante el tiempo de recolección (3 a 6 horas). Todas las muestras fueron completamente claras y transparentes y en la única en la que el líquido parecía ligeramente xantocrónico, la reacción de guayaco para sangre oculta fue negativa. En el suero se determinaron proteínas total por el método de Lowry y col. 107) y en el líquido de edema por método químico (108). En ambas muestras se hizo electroforesis según el procedimiento que ya se mencionó.

El resto del líquido edema se liofilizó y después se disolvió en agua destilada para obtener una concentración aproximada de 3 g%. A pesar de que en estas condiciones este líquido ya tenía una concentración de proteínas aceptable para electroforesis, las diferentes fracciones no separaron en 16 muestras corridas de la manera habitual. Considerando que durante el proceso de liofilización y redilución, los componentes del edema se habían concentrado aproximadamente 10 a 40 veces sobre su valor inicial, se pensó que el contenido de electrolitos, aumentado en la misma proporción, podría interferir con la migración de las diferentes fracciones. Para comprobar esta hipótesis se diluyó un suero normal de concentración protéica y patrón electroforético conocidos con una solución saturada de cloruro de sodio, de tal modo que en la cantidad absoluta sobre el papel de electroforesis, había aproximadamente la misma concentración de proteínas y de sodio que en el líquido de edema (liofilizado y redisuelto). Corridos simultáneamente el suero normal, el mismo suero diluido con solución de cloruro de sodio, y el líquido de edema liofilizado y redisuelto, se observó que las fracciones protéicas de los dos últimos no migraban satisfactoriamente y que inscribían una curva similar.

Tomando en cuenta estos resultados se dializaron 8 líquidos de edema a 4°C por 8-24 h., contra agua destilada pH7, usando una membrana semi-permeable de colodión. Como la cantidad de edema a dializar era muy reducida (aproximadamente 200 λ ya liofilizado y redisuelto) se improvisaron en vidrio pequeños recipientes con una capacidad ligeramente mayor para poder dejar de esta manera una burbuja de aire pequeña y evitar la dilución del contenido.

C U A D R O No. 8

CONTENIDO DE PROTEINAS TOTALES DEL LIQUIDO DE EDEMA (g/100 cc)

Clave	Días de hosp.	Proteínas totales %	Clave	Días de hosp	Proteínas totales %
EE-24	0	0.09°	EE-24 (Cont.)	13	0.315
	1	0.076°		14	0.436
	2	0.090		15	0.800
	3	0.039			
	4	0.072		0	0.106°
	5	0.071	EE-26	1	0.199°
	6	0.080		2	0.131°
	7	0.093		3	0.141°
	8	0.112		4	0.152
	9	0.211		5	0.166
	10	0.218°	EE-27	1	0.164°
	11	0.266		2	0.211
	12	0.266			

° Muestras en las que se hizo electroforesis.

2. RESULTADOS. — En la figura No. 14 se representa el trazo electroforético del líquido de edema de dos pacientes de SPI. Puede verse que las cinco fracciones protéicas que corrientemente se determinan en el suero por el método de la electroforesis en papel, están presentes en el líquido de edema aunque en diferente proporción. La migración de cada una de estas fracciones así como su separación, fue muy satisfactoria.

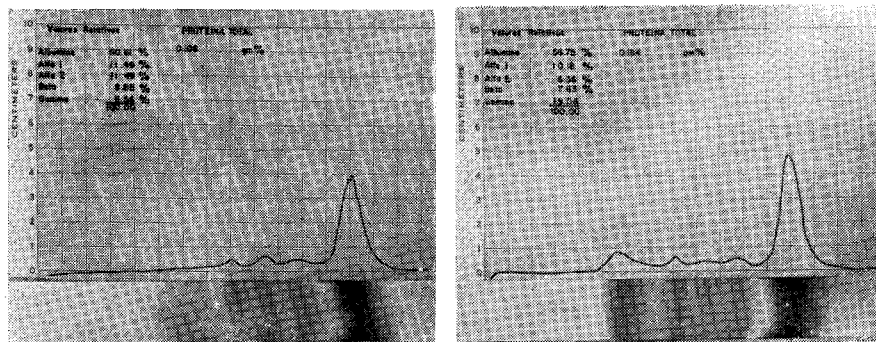


Fig. 14 Trazo electroforético del Líquido de Edema de dos casos de (SPI).

En el cuadro No. 9 se comparan los resultados de la electroforesis de ocho líquidos de edema, con el suero correspondiente. Como la concentración de proteínas aumenta progresivamente en ambos, se ha preferido expresar los resultados en valores porcentuales.

La albúmina, en todos los casos estudiados, y la globulina alfa 1 en 6 de 8 pacientes, se presentaron más elevadas en el líquido de edema que el suero; mientras que la globulina alfa 2 beta y gama, estaban disminuidas en 8, 6 y 7 pacientes respectivamente.

CUADRO No. 9

COMPOSICION RELATIVA DEL EDEMA Y DEL SUERO DE TRES CASOS DE SPI
(Valores en %)

Días de hospitalización	Clave	Albúmina		Gl. alfa 1		Gl. alfa 2		Gl. beta		Gl. gamma	
		Edema	Suero	Edema	Suero	Edema	Suero	Edema	Suero	Edema	Suero
EE-26	1	60.6	44.7	11.5	5.8	11.5	17.4	9.8	11.6	6.6	20.4
		+35.5%			+97.4%		-34.2%		-15.3%		-67.8%
	26	48.4	46.9	13.5	7.9	9.0	17.7	13.5	13.8	15.8	13.8
		+3.1%			+71.2%		-49.3%		-2.18%		+14.2%
	26	49.2	37.2	11.3	12.6	13.2	21.5	15.1	10.8	11.3	17.9
		+32%			-10%		-38.8%		+39.9%		-37.0%
	26	49.2	35.3	9.4	10.2	13.2	20.4	13.2	13.6	15.1	20.4
		+39.2%			-7.9%		-35.5%		-3.2%		-26.3%
EE-24	1	40.0	20.4	15.6	8.9	10.4	17.8	13.0	13.3	20.8	32.6
		+46.1%			+75.9%		-41.5%		-2.5%		-36.2%
	24	38.1	27.4	12.4	8.9	12.4	17.8	14.9	13.3	22.3	32.6
		+39.2%			+39.1%		-30.4%		+11.4%		-31.7%
	24	30.1	34.3	15.2	4.7	15.2	18.8	12.7	18.8	17.8	23.5
		+13.9%			+224.7%		-18.8%		-32.3%		-24.2%
EE-27	1*	56.8	50.8	10.2	4.2	6.4	11.2	7.6	8.4	91.1	25.3
		+11.7%			+141.2%		-43.4		-9.5%		-24.6%

* Estos edemas fueron comparados con suero del día anterior.

NOTA.—Las cifras en % debajo de cada fracción protéica corresponden al incremento (+) o disminución (—) en % del valor de dicha fracción en el suero.

F. EXCRECION DE 17 HIDROXIESTEROIDES EN ORINA

1. METODOS. — A todos los pacientes se les colectó orina durante los tres primeros días de hospitalización para determinación de 17 hidroxisteroides por el método de Reddy (109). La colección se hizo adaptando al pene un dispositivo especial conectado a un recipiente que se mantuvo constantemente en hielo. Las muestras se separaron en periodos de 24 horas y se guardaron congeladas a -20°C sin agregar ningún preservativo. Durante las segundas 24 horas de recolección de orina, se administraron 10 unidades de ACTH. * En ocho pacientes el ACTH se administró por vía endovenosa en infusión lenta durante 8 horas; y en cinco pacientes se administró por vía intramuscular. Se hizo recuento de eosinófilos antes y 6 a 8 horas después de iniciada la administración.

Quando los pacientes ya estaban clínica y bioquímicamente recuperados (proteínas totales de más de 6.5 g%) se repitió la colección de orina, la administración de ACTH y el recuento de eosinófilos. Considerando que la recuperación sigue una evolución individual, este segundo estímulo se hizo a diferente tiempo de hospitalización en cada caso. Los resultados se expresaron en miligramos de 17 hidroxisteroides por 24 horas, por metro cuadrado de superficie. La superficie corporal se calculó de acuerdo a la fórmula de Boyd y Scamman (110) ($\text{Superficie corporal: } 394.56 \times (\text{peso en Kg.} \times 0.575) \times (\text{talla en cm.} \times 0.275)$), en la que el peso se estimó como el promedio de los pesos mínimos al desaparecer el edema.

2. RESULTADOS. — En los resultados obtenidos se puede ver que dos de los tres pacientes ** con desnutrición de tipo marasmático excretaron al ingreso mayor cantidad de 17 hidroxiesteroideos que los pacientes con SPI; y que, tanto los valores individuales como el promedio de estos últimos, están dentro de los límites normales.

En 5 de 11 pacientes con SPI la excreción basal de hidroxisteroides aumentó durante la etapa de recuperación; y en 27 de 29 determinaciones, el nivel basal de 17 hidroxisteroides urinarios aumentó

* ACTH "Armour Laboratories".

** El otro caso de tipo marasmático (EE 29) fue admitido al servicio de niños del Hospital General con historia de edema de 3 días de evolución, por lo que existe la duda de que en realidad fuera un caso de SPI incipiente, a pesar de que cuando nosotros lo examinamos 36 horas después, el edema había desaparecido.

CUADRO No. 10

EXCRECIÓN DE 17 HIDROXIESTEROIDES EN ORINA ANTES Y DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ACTH

mg/24 hrs. /metro cuadrado

Clave	Al Ingreso (4 primeros días)		Ya recuperados				% de incremento
	Excreción basal	Excreción con ACTH	% de incremento	Días de hospitalización	Excreción basal	Excreción con ACTH	
EE-17	2.6	17.0	553.8	54	4.1	9.7	136.6
EE-18	2.2	7.1	222.7	45	3.9	17.9	359.0
EE-19	3.9	17.9	359.0	48	0.3	14.4	4700.0
EE-20	1.9	7.7	305.0	23	3.6	10.6	194.4
EE-22	3.4	6.6°	94.1	41	0.0	1.7	170.0
EE-23	4.8	11.1°	131.2	29	2.5	7.5	200.0
EE-24	4.4	23.4	431.8	55	4.3	15.6	262.8
EE-25	0.6	1.4°	133.3	26	4.1	7.2	51.2
EE-26	4.1	21.2	417.1	57	2.5	18.8	652.0
EE-27	2.0	7.0°	250.0	42	4.5	2.3°	—
EE-28	2.7	2.7°	000.0	—	—	—	—
PC-119	4.0	14.3	257.5	33	6.4	15.7	145.3
EE-29°°	0.8	1.4°	75.0	28	1.6	3.0°	87.5
EE-15°°	10.2	35.9	252.0	39	4.1	21.8	431.7
EE-16°°	9.0	24.0	155.5	28	3.1	15.8	409.7

	ACTH 10 Unidades I M	(resto de los pacientes 10 Unidades I V.)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		

..... Pacientes con desnutrición de tipo marasmático.

con el ACTH indicando así respuesta adrenal. La adecuación de esta respuesta es muy difícil de juzgar ya que no hay valores normales establecidos al respecto.

En el presente trabajo no se encontró ninguna relación entre el nivel de 17 hidroxisteroides y el número de eosinófilos circulantes que fueron de 0 por mm. cúbico al ingreso en 10 de los 15 pacientes en los cuales estos se determinaron. La prueba de Thorn durante el segundo estímulo con ACTH fue positiva (descenso de más de 50% de los eosinófilos circulantes) en 9 de 11 pacientes. (No se hizo en 3 casos).

III. DISCUSION

Como se puede ver por la descripción de la dieta de nuestros pacientes, las cifras totales de ingesta de los diferentes nutrientes están muy por debajo de las cantidades recomendadas. Si tomamos en cuenta que cuando la enfermedad se hace más severa, aparecen trastornos gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea) y que por la ignorancia de los padres se sustituye en la dieta del niño ciertos alimentos básicos (por ejemplo la leche) por otros de menos valor nutritivo (atoles), comprenderemos que la dieta ya de por sí inadecuada se vuelve aún más deficiente estableciéndose el círculo vicioso mala dieta —desnutrición— alteraciones gastrointestinales— peor dieta.

Aún considerando la limitación obvia de que estos valores provienen de información obtenida a base de recordatorio, por lo que solamente representan una estimación aproximada de la dieta, los resultados, con excepción de las calorías totales, la vitamina A y la vitamina C, son muy similares a los obtenidos por el Servicio de Encuestas Dietéticas del INCAP en niños del medio rural de la misma edad. Las diferencias en calorías y vitaminas A y C probablemente se deben a que durante el interrogatorio no se precisó con exactitud el contenido de hidratos de carbono de ciertos alimentos (café, atoles) ni la cantidad exacta de verduras y de frutas consumidas.

Llama la atención que las cifras de proteína total, aun cuando disminuidas en relación a las recomendaciones del Consejo Nacional de Investigaciones de Estados Unidos (N. R. C.) (111), no dan valores tan bajos como era de esperarse cuando se relacionan al peso de los pacientes; sin embargo, en este respecto hay que considerar que, las proteínas, provenientes casi exclusivamente de fuentes vegetales, tienen un valor nutritivo bajo.

La interpretación de la historia clínica en los pacientes estudiados también debe hacerse con mucha reserva ya que, por ser datos obtenidos de los padres o del encargado del niño, están sujetos a olvido, desinterés o mala interpretación. La apatía es el síntoma más constante presente desde mucho tiempo antes del cuadro agudo, lo cual confirma la aseveración de que este síntoma es la manifestación más precoz de la enfermedad. Los trastornos gastrointestinales fueron muy frecuentes en el grupo estudiado y el edema, como era de esperarse, estaba presente en todos los pacientes de SPI. El lugar de origen y la edad de los enfermos incluidos en el presente trabajo

no pueden ser interpretados ya que los casos se escogieron de determinados hospitales y se seleccionaron por edad al principio del estudio.

Los pacientes con desnutrición de tipo marasmático fueron los que presentaron menor espesor del tejido celular subcutáneo en contraste con la mayoría de los pacientes de SPI en los que el tejido celular subcutáneo estaba variablemente preservado y correlacionaba satisfactoriamente con la apariencia clínica aunque no con el déficit ponderal (EE-14, 17 y 20) eran más marasmáticos que EE-18, 19, 24, 26 y 27).

La representación gráfica de los pacientes en el triángulo de Béhar fue muy útil para definir con exactitud el tipo clínico y el grado de desnutrición de cada niño, especialmente cuando los casos fueron presentados a investigadores que no conocían previamente al paciente. Queremos insistir sobre la ventaja de este método que no está exclusivamente basado en el déficit ponderal* y que indica la severidad del kwashiorkor y del SPI de acuerdo a la posición vertical en la zona correspondiente, independientemente del peso.

La falta de definición de las características del marasmo constituye un problema para la clasificación de los pacientes. Se ha dicho que la disminución o ausencia del tejido celular subcutáneo sumado a hipotrofia de las masas musculares y a pérdida de peso severa son características obligatorias para que un paciente pueda ser considerado como tal, sin embargo, de estas tres características las dos primeras dependen del juicio clínico del investigador y la última, que es la única a la que se ha fijado un límite preciso de más de 40%, no es suficiente para definir los casos ya que si bien es cierto que todo marasmo es desnutrición de tercer grado, no toda desnutrición de tercer grado es necesariamente marasmo, dependiendo esto más de las otras características mencionadas que del déficit ponderal. Otro punto que debe ser considerado en relación a la clasificación de los pacientes es la talla, ya que, aún sin tomar en cuenta la falta

* La clasificación de los pacientes sólo con base en el déficit de peso tiene el inconveniente de no representar con exactitud la gravedad de la enfermedad, ya que si bien es cierto que para la desnutrición de tipo marasmático el retardo ponderal sí está relacionado con la severidad del proceso, en el SPI y especialmente en el kwashiorkor de tipo "Sugar Baby", esta relación recíproca no existe y los síntomas y signos clínicos de la enfermedad pueden estar presentes con toda severidad independientes del déficit de peso.

de correlación entre el retardo ponderal y el retardo estatural, el mismo déficit de peso tiene diferente significación en un paciente alto y en uno bajo.

Por todas estas razones es obvio que la clasificación ideal sería la que considerara el déficit ponderal en relación al retardo estatural, ambas asociadas al espesor del tejido celular subcutáneo (el cual podría ser determinado como promedio de cinco regiones estandarizadas: cara posterior del brazo derecho e izquierdo, escápula derecha e izquierda y región para-umbilical) y a la masa muscular total (expresada como miligramos de creatinina urinaria /24 hrs./cm. de estatura si la función renal es normal). A estas constantes se les debiera fijar un límite preciso antes del cual el paciente sólo fuera clasificado como desnutrición de tercer grado y después del cual como marasmo.

La estandarización de estos conceptos sería de gran utilidad en la interpretación de la literatura, ya que hasta la fecha la clasificación clínica de los pacientes se hace siguiendo el criterio casi personal del investigador.

El pico inicial de reticulocitosis presente en todos nuestros pacientes a pesar de la dieta exclusiva de leche y de vitamina A, asociado a las observaciones de Tejada (38) de que el contenido hepático de hemoderina disminuye durante las primeras semanas de tratamiento y al aumento progresivo de la zona que corresponde a la transferrina, determinada electroféticamente en gel de almidón (112), indica una movilización del hierro desde los sitios de reserva y sugiere que la importancia del déficit de proteína en la anemia de la desnutrición, no es sólo en el sentido de una menor síntesis de hemoglobina sino también limitando el transporte sanguíneo del hierro, como sucede con respecto a la vitamina A (113). En presencia de anemia, la intensidad y la consistencia de esta respuesta reticulocitaria cuando la recuperación es satisfactoria, y no se administra hierro, refleja el estado de depleción o de repleción de las reservas orgánicas de este mineral.

El aumento de los valores séricos de vitamina A era de esperarse, si consideramos que la dieta estuvo suplementada con 5,000 o 20,000 unidades diarias durante la primera semana. En algunos pacientes este incremento fue muy notable, lo que indirectamente demuestra el contenido de las reservas así como la movilización de esta vitamina endógena hacia el torrente circulatorio. Llama la atención que de los 4 pacientes que presentaron al ingreso valores relativamente más elevados, tres tenían desnutrición de tipo marasmático (EE-15, 16 y 29) y el otro (EE-27) era un caso de kwashiorkor

casi del tipo "Sugar Baby" y por consiguiente, de corta evolución (véase su representación gráfica en la página No. 73). Si tomamos en cuenta que los pacientes con desnutrición de tipo marasmático tienen proteínas séricas más elevadas que los pacientes de SPI y que los casos de tipo "Sugar Baby", debido a su evolución corta no sufren de la hipoproteinemia prolongada de los anteriores, parece ser que nuestros resultados confirman la hipótesis de que entre el contenido sérico de vitamina A y las proteínas plasmáticas existe una relación directa.

Se sabe que la vitamina A es absorbida del intestino y en forma esterificada transportada por las lipoproteínas de baja densidad al hígado, en donde se almacena como parte de un complejo proteico; y de aquí pasa al torrente circulatorio para su utilización tisular, y es transportada, en forma de vitamina A alcohol, en una fracción proteica que hasta la fecha no ha sido identificada con exactitud. Pett y Le Page, en 1940 (114), creyeron que esta fracción era una globulina, mientras que Dzialoszynski, Mystkowski y Steward (1945) (113) usando el método del sulfato de amonio, creyeron que era la albúmina. Esta aseveración no pudo ser confirmada posteriormente cuando Krinsky, Cornwell y Oncley (1958) (113) aislaron albúmina sérica sin poder encontrar cantidades significativas de vitamina A.

En 1960 Garber, Gilman y Peisach (115) trabajando con vitamina A radiactiva y cromatografía en columna para separar las fracciones proteicas, concluyeron que la fracción responsable del transporte de esta vitamina estaba asociada a la globulina alfa 1, y era independiente de las lipoproteínas; sin embargo, los trabajos experimentales de Friend y colaboradores (116), también en 1961, demostraron entre otras cosas, una correlación positiva de 0.76 ($p < .001$), entre albúmina sérica y vitamina A.

Arroyave, del INCAP (117) usando dietas totalmente deficientes en vitamina A, encontró que durante la etapa de recuperación de los pacientes de SPI, existe una correlación positiva ($r = 0.9$) entre vitamina A y el nivel de albúmina, lo cual sugiere que con reservas adecuadas, su movilización hacia el torrente sanguíneo depende directamente del nivel de albúmina para su transporte. Chung (118) también del INCAP, en investigaciones preliminares todavía no publicadas, no encontró ninguna correlación entre estas dos variables cuando se emplearon únicamente los valores al ingreso. Sin embargo, en nuestros casos, también utilizando sólo los valores iniciales encontramos una correlación positiva de 0.83 ($p < 0.01$) entre albúmina y vitamina A (Figura 15). Estos resultados aparentemente contradictorios podrían explicarse si consideramos que el contenido sérico de vitamina A también depende de la ingesta dietética previa la cual puede haber sido diferente en los grupos estudiados.

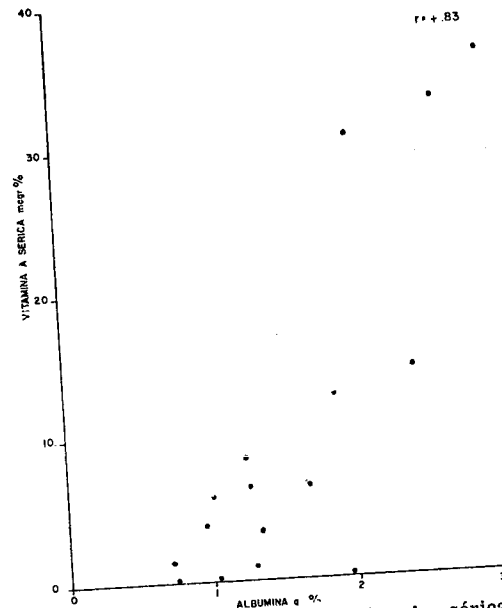


Fig. 15 Correlación entre Albúmina y Vit. «A» séricas.

Tomando en cuenta las observaciones de Garber, Gilman y Peisach (115), y considerando que en todos nuestros casos la separación electroforética de la albúmina y de la globulina alfa 1 fue muy satisfactoria, se buscó una correlación entre los valores iniciales de estas dos fracciones, pero los resultados fueron completamente negativos

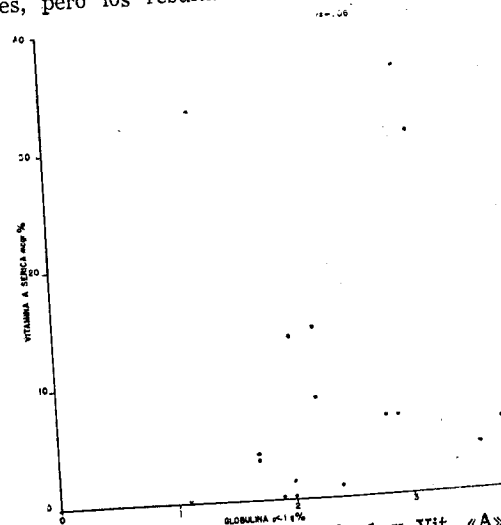


Fig. 16 Correlación entre Globulina Alfa 1 y Vit. «A» séricas.

Es difícil interpretar esta variabilidad de resultados en cuanto a datos que sugieren en qué fracción proteica se transporta la vitamina A alcohol. Nuestros resultados así como los de otros investigadores (116, 117), parecen señalar a la albúmina como la fracción responsable, especialmente si tenemos presente que no hubo correlación con globulina alfa 1 y que cuando se sumaron los valores de albúmina y globulina alfa 1 (asumiendo que hubiera sido un defecto electroforético de separación) la correlación no fue mejor (0.37) que empleando los valores individuales de albúmina. Aún tomando en cuenta la gran variabilidad del método de electroforesis en papel, en lo que a la cuantificación de las pequeñas fracciones se refiere, es posible que el diferente procedimiento empleado por cada investigador, sea el responsable de estas contradicciones, y que la fracción transportadora que Garber y col. (115) encontraron asociada a la globulina alfa 1, usando cromatografía en columna, sea la misma que nosotros, empleando electroforesis en papel, encontramos incorporada en la albúmina.

Los valores iniciales de urea en sangre cayeron prácticamente dentro de los límites normales y son, definitivamente, mucho más elevados que los reportados por Schwartz, Thaysen y Dolle en 1952 (119) (8.2 mg%) y por Trowell, Davies y Dean (1954) (4) en Kampala (16.2 mg%). Durante la recuperación de los pacientes hubo mucha variación individual pero la mayoría de los casos mostraron tendencia a ascender.

La creatinina sérica, por el contrario, de valores normales o ligeramente elevados al ingreso, disminuyó en todos los casos después de un periodo variable de tratamiento. Este fenómeno ya ha sido reportado con anterioridad por otros investigadores (75) y ha sido interpretado como retención renal, debido a que durante la fase aguda de la enfermedad la filtración glomerular está disminuida.

Los resultados del fraccionamiento electroforético de las proteínas séricas muestran que en los pacientes con desnutrición (SPI o marasmo), tanto las proteínas totales como la albúmina, están significativamente disminuidas ($p < 0.01$) en relación a los pacientes normales. La diferencia de estas fracciones entre uno y otro tipo de desnutrición también alcanzó significancia estadística ($p < 0.01$), estando más disminuidas en los casos de SPI. El aumento de la globulina alfa 1 ($p < 0.01$) y la disminución de la alfa 2 y de la beta ($p < 0.01$) que nosotros encontramos en estos mismos pacientes están en desacuerdo con las observaciones de Sénecal (120) y de Autret y Béhar (63) que han reportado precisamente lo contrario: aumento

de la globulina alfa 2 y disminución (120) o invariabilidad (63) de la globulina beta. Estos resultados aparentemente contradictorios se deben en parte a que los autores mencionados se refirieron a valores relativos o a la gráfica electroforética per se. Si nuestros datos expresan también en valores relativos (SPI: albúmina, 37%, alfa1, 6.5%, alfa 2, 15.3%, beta, 10.5% y gamma, 30.7%; pacientes normales; albúmina, 63.8, alfa 1, 1.8%; alfa 2, 9.3%, beta, 10.9% y gamma, 14.2%)* también muestran elevación de la globulina alfa2 e invariabilidad de la beta. Nuestra opinión al respecto es que una presentación de esta naturaleza es errónea ya que fracciones que realmente están disminuidas pueden aparentar elevación si las restantes están excesivamente bajas, tal como sucede con la globulina alfa 2, en el SPI, debido a la disminución severa de la albúmina.

Analizando los valores absolutos de Autret y Béhar (63) se puede ver que la globulina alfa 1 estaba igual que en nuestros pacientes (ver también Arroyave (38), y que la globulina alfa 2 estaba elevada**; sin embargo, los autores no presentan valores individuales de estas globulinas en niños normales y la suma de ambas en los casos de SPI, no difiere de lo normal (1.03 y 1.00g%) por lo que no se puede razonar ninguna conclusión al respecto. En la publicación de Sénecal (120), sólo se presentan los valores absolutos de dos casos individuales, en uno de los cuales, la globulina alfa 2 aumentó con el tratamiento sugiriendo valores disminuidos al ingreso.

Vitale y Vélez en Colombia (74), trabajando en casos severos de marasmo, han encontrado proteínas séricas iguales y aún más bajas que en los casos de SPI. Recientemente Chung, del INCAP (118) también en un caso de marasmo extremo, que falleció al 80. día de hospitalización, encontró valores bajos de proteína total (4.17g% con hemocontracción)***. A pesar de estas observaciones nosotros creemos que en general, los pacientes con marasmo sí tienen proteínas séricas más elevadas que los pacientes con SPI y que los casos reportados se refieren a una etapa terminal en la cual el mecanismo metabólico de protección de las proteínas esenciales, a expensas de otros tejidos, deja de ser efectivo, ya sea porque las reservas orgánicas se han utilizado al máximo, o por alguna otra razón desconocida (insuficiencia adrenal relativa?) tal como parece suceder en el SPI. El resultado de esta falla es el cuadro agudo de desnutrición con los edemas, la hipoproteïnemia y el cambio grasiento del hígado característicos.

* Se refieren a los mismos pacientes presentados en el Cuadro No. 7.

** En comparación con adultos.

*** A la autopsia se encontró cambio grasiento del hígado.

La observación de las diferentes fracciones durante el tratamiento pone de manifiesto una recuperación completamente distinta para cada una de ellas, siendo definitivamente las globulinas beta y alfa 2 las primeras en normalizarse. El curso tan lento de recuperación de la albúmina está de acuerdo con las observaciones de Dean y Schwartz en Kampala en 1953 (73) quienes encontraron un promedio de 3.6g% después de 23 a 30 días de tratamiento. Estos mismos autores observaron un incremento notable, más del 50%, entre el 10. y 80. días, mientras que en nuestros pacientes el aumento fue más evidente entre 100. y 210. días. Considerando que no hay ninguna razón para que la síntesis de albúmina sea menor durante la primera semana de tratamiento, nosotros hemos interpretado este período inicial, prácticamente estacionario, como consecuencia de la hemodilución ya reporada (71). Llama la atención que en los casos de SPI* la globulina alfa 1 no se modificó con el tratamiento (a pesar de que al ingreso está aumentada en casi el 100%) y que el valor absoluto (0.24 g%) obtenido por nosotros en los pacientes recuperados de SPI sea muy similar al que obtuvo Gómez Padilla (0.21) (121) en pacientes desnutridos del área rural. Ambos hechos parecen indicar que la globulina alfa 1 aumenta antes de la aparición de los signos clínicos del SPI y que se normaliza muy tardíamente. Si esta hipótesis pudiera ser definitivamente confirmada sería un dato de mucha utilidad tanto para la evaluación del estado nutricional como para juzgar la recuperación bioquímica en los pacientes desnutridos.

Es importante mencionar que en nuestros casos recuperados de SPI la globulina gamma estaba definitivamente más elevada ($p < 0.01$) que en los pacientes normales, lo cual confirma la presunción de Anderson y Altman en 1951 (122) de que la positividad de las pruebas de turbidez y floculación del timol en estos pacientes se deben al aumento de esta globulina.

El consistente aumento de la concentración de las proteínas totales en el líquido de edema durante la recuperación, probablemente se debe a que la reabsorción de agua es más rápida que la redistribución de los sólidos, si es que ésta ocurre; y la diferente composición en valores relativos del edema y del suero sugiere que la permeabilidad capilar es selectiva para las diferentes fracciones proteicas.

* Sólo éstos pudieron ser analizados, ya que en los casos de marasmo no se fraccionó la globulina alfa en alfa 1 y alfa 2.

Si asumimos que la gravedad específica del líquido de edema es 1 (1cc = 1g) y que su composición proteica es uniforme, podemos calcular su volumen total por la pérdida de peso inicial (peso al ingreso — peso seco) y su contenido de proteína total o de cualquier otra fracción por una simple proporción:

$$\frac{\text{valor relativo de la fracción X g\% de prot. total}}{100} \times \frac{\text{volumen del edema}}{100} = \text{contenido total de esta fracción en el edema.}$$

$$\frac{\text{Como también podemos estimar el contenido total de determinada fracción en el plasma (peso x 5* g\% de proteína total)}}{100} \times \frac{\text{g\% de proteína total}}{100}$$

$$\frac{\text{valor porcentual de la fracción}}{100} = \text{contenido total de esta fracción}$$

en el plasma), es posible hacer un cálculo aproximado de la distribución relativa de esta fracción en el plasma y en el edema.

A continuación se presentan los resultados al respecto en cuanto a proteínas totales de tres casos de SPI:**

	Contenido de prot. en el plasma g%	Volumen total del edema (cc)	Contenido total de prot. en el edema (g%)	Concentra- ción real en el plasma (g%)	Concentra- ción teóri- ca si no hu- biera ede- ma (g%) ***
EE-24	14.73	1300	1.17	2.53	2.73
EE-26	16.84	1420	1.50	2.91	3.12
EE-27	19.41	870	1.43	3.88	4.19

* Por ciento de peso corporal representado por el plasma.

** Se utilizaron sólo datos iniciales de edema y suero

*** Asumiendo que la proteína del edema estuviera en el plasma al no existir éste.

NOTA: Comprendemos que este es un cálculo teórico muy aproximado, ya que hay numerosas variables que no fueron consideradas (aumento progresivo de las proteínas séricas con el tratamiento, variación de la concentración proteica del líquido del edema, etc.)

De acuerdo con esta información, no es concebible que el descenso de las proteínas séricas durante la fase aguda del SPI, en comparación con el marasmo, se deba sólo a hemodilución por retención de agua, como ha sido sugerido por algunos investigadores (123).

El hallazgo de Castellanos y Arroyave (95) de que los pacientes con marasmo excretan mayor cantidad de 17 hidroxisteroides urinarios en comparación con los pacientes de SPI, dió lugar a la hipótesis de que en los primeros existe un aumento de la función glucocorticoide de la glándula suprarrenal como respuesta lógica del organismo desnutrido para mantener en lo posible el equilibrio biológico. Con base en este concepto es posible interpretar la relativa preservación de las proteínas totales y de la albúmina sérica que ocurre en el marasmo como el resultado de la síntesis de éstas a expensas de los aminoácidos que provienen del catabolismo proteico muscular (proteína de reserva). El hallazgo universal de que los casos de SPI tienen un exceso de grasa en el hígado mientras que los casos de marasmo lo tienen normal también favorece la hipótesis mencionada, ya que la cortisona es esencial para la movilización y utilización de la grasa (124), que en estos últimos probablemente se emplea para mantener el nivel calórico que la dieta no proporciona. De esta manera, pues, una hiperactividad glucocorticoide explicaría la ausencia casi total del tejido celular subcutáneo y la severa atrofia muscular características del marasmo como el resultado de la utilización máxima de las reservas orgánicas para sobrevivir.

En el SPI parece suceder precisamente lo contrario, ya que los pacientes gravemente enfermos, con edemas, con alteraciones severas del metabolismo del agua y de los electrolitos, con hígado graso y con proteína total y albúmina muy disminuidas (nosotros hemos encontrado hasta 2.53 g% de proteína total y 0.7 g% de albúmina) tienen, sin embargo, cantidad variable de tejido celular subcutáneo y preservación de la masa muscular. Parece como si hubieran perdido la capacidad de catabolizar sus reservas proteicas y de movilizar su grasa (ambos están íntimamente relacionados a la función corticosuprarrenal). Sin embargo, no todas las alteraciones bioquímicas y fisiológicas del SPI se explican en base a una insuficiencia glucocorticoide relativa* solamente, ya que la observación de que los pacientes con desnutrición severa tienen un exceso de agua

* A pesar de que la excreción urinaria de 17 hidroxisteroides en el SPI indica actividad glucocorticoide normal (125) no sabemos si ésta es suficiente dadas las condiciones del paciente, ni tampoco conocemos el estado de la "reserva adrenal".

intracelular (126) así como la presunción de que en la orina de estos pacientes hay sustancias antiuréticas (127), parecen indicar un exceso de actividad mineralo-corticoide con retención de agua.

A pesar de que nuestros casos son demasiado pocos para poder concluir algo al respecto, llama la atención que dos de los tres pacientes con desnutrición de tipo marasmático excretaron cantidades de 17 hidroxisteroides urinarios 24 horas por m² de superficie, confirmando observaciones previas del INCAP (95).

El único paciente que al ingreso no respondió al ACTH murió 5 días después. Si asumimos que la absorción y la utilización del ACTH fueron normales nace la duda de que esta falta de respuesta reflejara una adrenal exhausta por el "stress" prolongado de la desnutrición.

En los casos en que el ACTH se administró por vía intramuscular el incremento en la eliminación de 17 hidroxisteroides urinarios fue menor que en los casos en que se usó por vía venosa. Esto sugiere la posibilidad de una dosis inadecuada, de mala absorción o de inactivación local.

IV. SUMARIO

Se presenta un resumen actualizando los conocimientos acerca de la desnutrición infantil, tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico, patológico y terapéutico.

En la parte experimental se estudiaron trece casos de SPI y tres pacientes con desnutrición de tipo marasmático. Los datos hematológicos obtenidos confirman el concepto de que la anemia de la desnutrición es moderada, indistintamente normo, macro o microcítica, y sugiere que la deficiencia de proteínas es factor limitante en la movilización del hierro.

Los valores iniciales de urea en el suero, estuvieron dentro de límites normales, y los valores de creatinina, también normales al ingreso, disminuyeron durante el tratamiento. El contenido sérico de vitamina A correlacionó significativamente con el nivel de albúmina ($p \leq 0.01$), hecho que parece indicar la importancia de esta fracción proteica en relación a su transporte sanguíneo.

En el SPI las proteínas totales ($p \leq 0.01$), la albúmina ($p \leq 0.01$) y las globulinas beta ($p \leq 0.01$) y alfa 2 están disminuidas, mientras que la alfa 1, está significativamente aumentada ($p \leq 0.01$). En los casos de marasmo las proteínas totales ($p \leq 0.01$), la albúmina ($p \leq 0.01$) y la globulina beta ($p \leq 0.01$) también están disminuidas, y la globulina alfa ($p \leq 0.05$) y la gamma aumentadas. La disminución de las proteínas totales y la albúmina es más severa en los casos de SPI ($p \leq 0.01$).

En el líquido de edema se identificaron las cinco fracciones proteicas que corrientemente se determinan en el suero, aunque en diferente proporción, ya que relativamente, había más albúmina y menos globulina alfa 2 en el edema.

Los valores urinarios de 17 hidroxisteroides fueron estudiados antes y después de la administración de ACTH en dos etapas clínicas diferentes: a) al ingreso de los pacientes, y b) cuando ya estaban recuperados. Los valores iniciales sugieren excreción aumentada en los casos de tipo marasmático. En 27 de 29 estimulaciones, el uso de ACTH incrementó la excreción basal.

V. CONCLUSIONES:

- 1) A pesar del adelanto de los últimos años en el mejor conocimiento de la desnutrición infantil, todavía hay numerosas incógnitas por resolver, entre ellas, la compresión del factor o factores que condicionan los diferentes tipos clínicos y la distinta evolución del SPI y del marasmo.
- 2) Es importante standarizar conceptos en relación a las características clínicas y a la clasificación de las distintas formas de desnutrición infantil
- 3) Las alteraciones psicológicas (cambios de la personalidad, irritabilidad y apatía) parecen ser las manifestaciones precoces de la enfermedad.
- 4) En los pacientes estudiados por nosotros, la anemia fue moderada e indistintamente normo, macro o microcítica, lo cual está de acuerdo con el concepto de que la diferenciación hacia uno u otro tipo morfológico no depende específicamente de la enfermedad, sino probablemente, de las deficiencias dietéticas asociadas
- 5) La respuesta reticulocitaria, el aumento de la transferrina sérica, y la dismución de los depósitos hepáticos de hemosiderina, durante la fase inicial del tratamiento, sugieren que la deficiencia protéica no sólo es limitante en cuanto a la síntesis de hemoglobina, sino también en relación al transporte del hierro.
- 6) La correlación encontrada entre los niveles de albúmina y el contenido sérico de Vitamina A ($r = 0.86$ $p < 0.01$), indica que entre estas dos variables existe relación directa y sugiere la importancia de esta fracción en el transporte sanguíneo de la vitamina mencionada.
- 7) En el SPI las proteínas totales ($p < 0.01$), la albúmina ($p < 0.01$) y las globulinas beta ($p < 0.01$) y alfa 2, están disminuidas, mientras que la alfa 1 significativamente aumentada ($p < 0.01$). En los casos de marasmo las proteínas totales ($p < 0.01$), la albúmina ($p < 0.01$) y la globulina beta

(p < 0.01) también están disminuidas, y las globulinas alfa (p 0.05) y gamma aumentadas. La disminución de las proteínas totales y de la albúmina es más severa en los casos SPI (p < 0.01).

8)—Durante el tratamiento las globulinas beta y alfa 2 son las primeras que llegan a límites normales (9° y 12° días respectivamente). La albúmina, sin alcanzar valores normales, se

estabiliza al 21° día, y la globulina alfa 1 no se modifica

9) La electroforesis del líquido edema demostró la existencia de las cinco fracciones que corrientemente se determinan en el suero aunque en proporciones diferentes, habiendo relativamente más albúmina y menos globulina alfa 2 en el edema.

10) Los valores de los 17 hidroxisteroides urinarios/24 horas/metro cuadrado, están aumentados en los pacientes con marasmo y normales en los casos de SPI. El incremento de estos valores al administrar ACTH indica respuesta cortico suprarrenal.

VI. RECONOCIMIENTO

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Guillermo Arroyave, Jefe de la División de Química Fisiológica del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá; al Dr. Moisés Béhar, Director del INCAP, y al Dr. Carlos Tejada Valenzuela, Jefe de la División de Patología de dicho Instituto y Jefe del Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas, por su valiosa colaboración y supervisión científica en la realización del presente trabajo.

A la Sra. Carlota de Funes, a las Srtas. Wilma Guillermo, Margarita Sánchez y María L. Burgos, así como a los Sres. Juan F. Santizo y Raúl Fernández por su asistencia técnica en la mayor parte del trabajo de laboratorio; al personal de la Unidad Editorial y del Servicio Bibliográfico y Documentación del INCAP, especialmente a la Sra. Amalia G. de Ramírez y a la Srta. Raquel Flores, que tan gentilmente cooperaron en la preparación del manuscrito, así como al Sr. Constantino Albertazzi, Jefe de la Sección de Muestreo de la División de Estadística del INCAP y al Dr. Miguel A. Guzmán, Jefe de esta División, por sus sugerencias y cooperación en el análisis de los resultados.

Mi reconocimiento al personal de la Unidad de Estudios Metabólicos del INCAP y del Servicio de Niños del Hospital General, en donde fueron estudiados los pacientes de este trabajo, en particular a la Srta. Marta J. Aguilera y a Sor Ana Luisa.

Aun cuando sin relación directa con el desarrollo de este trabajo de tesis, quiero agradecer en forma muy especial a dos profesionales del INCAP, la comprensión, amistad y estímulo que siempre me brindaron durante el período de mi permanencia en este Instituto. Son ellos el Dr. Ricardo Bressani, Jefe de la División de Química Agrícola y de Alimentos y el Dr. José Méndez de la Vega, Director de Programas de Adiestramiento y Jefe Asociado de la División de Química Fisiológica.

VIII. REFERENCIAS:

1. Williams, C. D. Nutritional disease of childhood associated with maize diet. *Arch. Dis. Childhood*, 8:523-33, 1933.
2. Stannus, H. S. *Arch. Dis. Childhood*, 9:115, 1934. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward, Arnold (Publishers) Ltd., 1954, p. 17.
3. Williams, C. D. Kwashiorkor: nutritional disease of children associated with maize diet. *Lancet*, 2:1151-52, 1935.
4. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward, Arnold (Publishers) Ltd., 1954.
5. Guillon, 1913. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. P. 13.
6. Normet, L. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 19:207, 1926. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954.
7. McConnell, R. E. *Uganda Ann. Med. San. Report*. Appendix 2. Government Printer, 1918. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd. 1954. p. 13.
8. Jamot, E. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11:862, 1918. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 13.
9. Philip, H. R. A. *Kenya med. J.*, 1:203, 1924. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 14.
10. Procter, R. A. W. *Kenya med. J.*, 3:284, 1926-27. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward (Publishers) Ltd., 1954. p. 15.

11. Guillan, 1934-35. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 17.
12. Shaw, A. R. (Kenya med. J., 10:312-34. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 17.
13. Sequeira, J. H. E. Afr. med. J. 14:316, 1937-38. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 19.
14. Vint, F. W. E. Afr. med. J. 13:332, 1936-37. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 19.
- 15.—Trowell, H. C. Arch. Dis. Childhood, 12:193, 1937. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 19.
16. Patrón Corréa, J. ¿Qué es la "Culebrilla"? Rev. Med. Yucatán, 3 (6):89, 1908.
17. Goenz Rosales, A. Contribución al estudio de las caquecias hídricas tropicales del niño. Informe presentado al II Congreso Médico Centroamericano. Costa Rica, 1934.
18. Coelho, I. Pr. méd., 43:1534, 1935. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 30.
19. Castellanos, A. Contribución al estudio clínico de la avitaminosis B en Cuba. El síndrome pelagroide-beri-berico. Bol. Soc. Cuba. Pediat., 7:5-67, 1935.
- 20.—Vilá, B. & Artola, E. Bol. Soc. cubana Pediat., 8:185, 1936. Citado por Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 21.
21. Conesa, E. G. & Cazanias, D. Bol. Soc. cubana Pediat., 10:1000, 1938. Citado por Trowell, H. C. Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 31.
22. Cofiño Ubico, E. & Arguedas Klée, G. Contribución al estudio de ciertos edemas de la infancia (Síndrome debido a carencia alimenticia múltiple). Trabajo presentado al V Congreso Médico Centroamericano y de Panamá. El Salvador, Noviembre, 1938.

23. Peña Chavarría, A. Edema avitaminósico de la infancia. Rev. Med. Latín. Amer., 23:1027-1041, 1938.
24. Vidal, A. Avitaminosis compleja infantil. Rev. Med. Hondureña, 10(85):12-22 1939.
25. Franco, M. Los síndromes policarenciales. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central de Venezuela. Caracas, 1939 (Tesis doctoral)
26. Scroggie, A. Trastornos nutritivos agudos en el lactante. Rev. chil. Pediat., 10:585-628, 1939.
27. Torroella, M. A. Síndrome hipoproteico-avitaminósico. Rev. Mex. Pediat., 12:144, 1942.
28. Torres Umaña, C. Distrofia edematosa por oligoalbuminemia. Rev. Colombiana de Pediatría y Puericultura, 1:231-233, 1942.
29. Guerra R. Gianelli, C. & Peluffo, E. Sobre una dermatosis específica en la distrofia farinácea. Arch. Pediat. Urug., 13:402, 1942.
30. Peña Chavarría, A., Saenz Herrera, C. & Casseres, C. Síndrome policarencial en Costa Rica. Rev. Med. Costa Rica, 11(117):49.
31. Flores R., N. Carencias nutritivas (Síndrome de policarencia en la infancia) Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional. Guatemala, Sánchez & de Guise, 1944. (Tesis doctoral)
32. Carvalho, M., Pinto, A. G., Schmid, Potsch, N. & Costa, N. Distrofia pluricarencial hidropigénica. J. Pediat. (Rio), 11:395-439, 1945.
33. Zubilaga, A., & Barrera, G. Síndromes carenciales en la infancia. Primeras jornadas venezolanas de puericultura y pediatría, 4:203, 1945.
34. Oropeza, P. Los estados distróficos de la segunda infancia. Arvh venezol. Puericultura y Pediatría, 8:1570, 1946.
35. Prado Vertiz, A. Desnutrición por carencia proteica. Rev. Mex. Ped., 15:277, 1946.
36. Muñoz, T. Citado por Ramírez Fajardo, C. A. principales formas del síndrome pluricarencial en Nicaragua. León, Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas, 1954. (Tesis doctoral)
37. Gómez, F., Ramos Galván, R., Cravioto, J. & Frenk, S. Desnutrición de tercer grado en México (kwashiorkor en Africa) Bol. Med. Hosp. Inf. (México), 9: 281-284, 1952.

38. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. Desnutrición severa en la infancia. Rev. Col. méd. Guatemala, 7:221-278, 1956.
39. Waterlow, J. C. & Stephen, J. M. L. Eds. Human protein requirements and their fulfilment in practice. Proceedings of a Conference in Princeton, United States, 1955. Bath Road, Bristol, John Wright & Sons Ltd., 1957.
40. Jelliffe, D. B., Bras, G. and Stuart, K. L. Kwashiorkor and marasmus in Jamaican infants. West Indian Med. J., 3:43-55, 1954.
41. Brock, J. F. & Autret, M. Kwashiorkor in Africa. Rome, Italy, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1952. FAO Nutritional Studies No. 8.
42. Meneghello, R. J. Desnutrición en el lactante mayor (Distrofia policarencial). Santiago de Chile, Central de Publicaciones, 1949.
43. Gopalan, C. & Ramalingaswami, V. Kwashiorkor in India. Ind J. Med. Res., 43:751-773, 1955.
44. Achar, S. T. & Benjamín, V. Observations on nutritional dystrophy. Ind. J. Child Health, 2:1-16, 1953.
45. Achar, S. T. & Benjamín, V. Nutritional dystrophy among children in Madras. Brit. Med. J., 1:701, 1950.
46. Knowles, C. B. Protein malnutrition in the pigs. Proc. Nutrition Soc., 16:ix, 1957.
47. Platt, B. S. Miller, P. J. Chronic protein malnutrition in the rat: reproductive performance. Proc. Nutrition Soc., 16:ix, 1957.
48. Stewart, R. J. C., Platt, B. S. Arrested growth lines in the bones of pigs on low-protein diets. Proc. Nutrition Soc., 17:v, 1958.
49. Stewart, R. J. C. & Platt, B. S. Dietary protein deficiency and the growth and mineralization of the bone of the pig. Proc. Nutrition Soc., 20:xlvi, 1961.
50. Platt, B. S. Experimental protein malnutrition. In National Research Council. Progress in meeting protein needs of infants and preschool children. Washington, D. C., National Academy of Sciences-National Research Council, 1961. p. 383-389. Publication 843.
51. Heard, C. R. C., Platt, B. S. & Stewart, R. J. C. The effects in pig of a low-protein diet with and without additional carbohydrate. Proc. Nutrition Soc., 17:xli, 1958.

52. McDonald, I. Some evidence that a relative dietary excess of carbohydrate is an important aetiological factor in kwashiorkor. Proc. Nutrition Soc., 19, vii 1959.
53. McDonald, I. & Gharari, E. M. Some effects of dietary sucrose in experimental protein deficiency. Proc. Nutrition Soc., 19:xxix, 1960.
54. Sidransky, H. & Farber E. Chemical pathology of acute amino acid deficiencies. I. Morphologic changes in immature rats fed threonine, methionine or histidine devoid diets. Arch. Pathol., 66:119-134, 1958.
55. Sidransky, H. & Farber E. Chemical pathology of acute amino acid deficiencies. II. Biochemical changes in rats fed threonine or methionine devoid diets. Arch. Pathol. 66:135-149, 1958.
56. Sidransky H., & Baba T. Chemical pathology of acute amino acid deficiencies. III. Morphologic and biochemical changes in young rats fed valine or lysine devoid diets. J. Nutrition, 70:463-471, 1960.
57. Sidransky H. Chemical pathology of nutritional deficiency induced by certain plant proteins. J. Nutrition, 71:387-395, 1960.
58. Van Pilsum, J. F., Speyer J. F. & Samuels, L. T. Essential amino acid deficiency and enzyme activity. Arch. Biochem. 68:42-53, 1957.
59. Adamstone, F. B. & Spector, H. Tryptophan deficiency in the rat: Histologic changes induced by forced feeding of acid hydrolyzed casein diet. Arch. Pathol. 49:173, 1950.
60. Sanahuja, J. C. & Harper A. E. Effect of amino acid imbalance on food intake and preference. Am. J. Physiol., 202:165-170, 1962.
61. Jelliffe, D. B. Culture, social change and infant feeding. Current trends in tropical regions. Am. J. Clin. Nutrition, 10:19-45, 1962.
62. Trowell, H. C. Davies, J. N. P. & Dean, R. F. O. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 55.
63. Autret, M. & Béhar, M. Síndrome policarencial infantil (Kwashiorkor) y su prevención en la América Central. Rome, Italy Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1954. FAO Nutritional Studies No. 13.
64. Schimshaw, N. & Béhar, M. Protein malnutrition in young children. Science, 133:2039-2047, 1961.

65. Gómez, F. Desnutrición. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.*, 3:543-551, 1946.
66. Peña Chavarria, A., Sáenz Herrera, C. & Cordero Carvajal, E. Síndrome policarencial de la infancia. *Rev. Med. Costa Rica* No. 170, 1948.
67. Garavito, R. Contribución al estudio de la anemia en el síndrome pluricarencial infantil (Kwashiorkor). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, 1956. (Tesis de grado).
68. Lahey, M. E., Béhar, M., Viteri, F., & Schimshaw, N. S. Values of serum copper — iron — and iron binding capacity in Kwashiorkor. *Pediatrics*, 22:72-77, 1958.
69. Adams, E. B., & Scragg, J. N. Serum vitamin B12 concentration in megaloblastic anemia associated with Kwashiorkor and Marasmus. *J. Pediatrics*, 60:580-585, 1962.
70. Satoskar, R. S. et al. Serum vitamin B12 and folic acid (PGA) levels in hypoproteinaemia and marasmus children. *Ach. Dis. Child.*, 37:9-16, 1962.
71. Gómez, F. et al. Studies on the under nourished child. XII. Anemia in malnourished children. *Am. J. Dis. Child.*, 87:673.
72. Achari, G., & Misra, K. C. Plasma proteins in malnutrition. *Calcutta Med. J.*, 56:190-194, 1959.
73. Dean, R. F. A. & Swartz, R. The serum chemistry in uncomplicated Kwashiorkor. *Brit. J. Nutrition*, 7:131-147, 1953.
74. Vitale, J. Comunicación personal, 1962.
75. Arroyave, G. & Wilson, Dorothy. Urinary excretion of creatinine of children under different nutritional conditions. *Am. J. Clin. Nutrition.*, 9:170-79, 1961.
76. Scrimshaw, N. S. & Béhar, M. Protein malnutrition in young children. *Science*, 133:2039-2047, 1961.
77. Cravioto, J. Ciertos aspectos del metabolismo de lípidos en niños crónicamente desnutridos. *Bol. Med. Hosp. Infantil (México)*, 15:805-22, 1958.
78. Figueroa, E., Rocha, F. & Niemeyer, H. La prueba de la hiperglicemia adrenalínica en lactantes eutróficos y distróficos. *Rev. Chilena Pediat.*, 23:549-50, 1952.
79. Trowell, H. C., Moore, T. & Sharman, I. M. Vitamin E and carotenoids in the blood plasma in kwashiorkor. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 57:734-35, 1954.
80. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. Datos no publicados.

81. Abbassy, A. S., Zeittoun, M. M. & Abouiwa, M. H. The state of vitamin B6 deficiency as measured by urinary xanthurenic acid. *J. Trop. Pediat.*, 5:45-50, 1959.
82. Gómez, F., Ramos Gálvez, R., Cravioto, J., Frenk, S. & Bolok, R. Estudios sobre el niño desnutrido: XVIII. Niveles séricos de calcio fósforo inorgánico y fosfatasa alcalina en preescolares con desnutrición y en el curso de su recuperación nutricional. *Bol. Med. Hosp. Infantil (México)*, 13:865-874, 1956.
83. Frenk, S. Algunas particularidades del metabolismo de agua y sales en pre-escolares con desnutrición crónica grave. *Bol. Med. Hosp. Infantil (México)*, 15:789-804, 1958.
84. Edozien, J. C. Enzymes in serum in kwashiorkor. *Pediatrics*, 27:325-33, 1961.
85. Gómez, F., Ramos Gálvez, R., Cravioto, J. & Frenk, S. Estudio sobre el niño desnutrido. XI. Actividad enzimática del contenido duodenal en niños con desnutrición de tercer grado. *Pediatrics*, 13:544-58, 1954.
86. Véghelyi, P. Activité pancréatique et carence des protides. *Acta Chir. Belg.*, Supp. 2, p. 374, 1948.
87. Sriramachari, S. & Ramalingaswami, V. Liver changes in kwashiorkor. *Indian J. Pediat.*, 20:1-6, 1953.
88. Schwartz, Ruth. Alkaline phosphatase activity of the serum in kwashiorkor. *J. Clin. Pathol.*, 9:333-40, 1956.
89. Burch, H., Arroyave, G., Schwartz, R., Padilla, A. M., Béhar, M., Viteri, F. & Scrimshaw, N. S. Biochemical changes in the livers associated with kwashiorkor. *Fed. Proc.*, 16:160, 1957.
90. Waterlow, J. C., Bras, G. & DePass, E. Further observations on the liver, pancreas and kidney in malnourished infants and children. II. The gross composition of the liver. *J. Trop. Pediat.*, 2:189-198, 1957.
91. Méndez, J. & Tejada, C. Liver composition in kwashiorkor and marasmus. *Exp. Mol. Pathol.*, 1, 1962.
92. Ely, J. O. & Ross, M. H. Desoxyribonucleic acid content of rat liver nuclei influenced by diet. *Science*, 114:70-73, 1951.
93. Waterlow, J. C. & Méndez, C. B. Composition of muscle in malnourished human infants. *Nature*, 180:1361-62, 1957.
94. Zubirán, S. & Gómez-Mont, F. Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. *Vitamins and Hormones*, 11:97-132, 1953.

95. —Castellanos, H. & Arroyave, G. Role of the adrenal cortical system in the response of children to severe protein malnutrition. *Am. J. Clin. Nutrition*, 9:186 195, 1961.
96. Monckeberg, F., Beas, F. & Marcos, P. Función suprarrenal en distróficos. *Rev. Chilena Pediat.*, 27:187-196, 1956.
97. Adams, C. W. M., Fernand, V. S. & Schneiden, H. Changes in the adrenal and pituitary gland in experimental malnutrition. *J. Endocrinol.*, 21:137-145, 1960-61.
98. Davies, J. N. P., The essential pathology of kwashiorkor. *Lancet*, 254:317-20, 1948.
99. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. Desnutrición severa en la infancia. *Rev. Col. méd. Guatemala*, 7:258, 1956.
100. Béhar, M. Comunicación personal. 1962.
101. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 178-204.
102. Béhar, M., Bressani, R. & Scrimshaw, N. S. El tratamiento y la prevención del síndrome pluricarenal de la infancia. *Bol. Of. Sanit. Panam, Suplemento No. 3*, 1959. p. 31-71.
103. General instruction for standarization of clinical hemoglobinometry by the use of cyanmethemoglobin standards. Walter Reed Army Institute. Bethesda, Maryland.
104. Sánchez W., Margarita, Tejada, C. & Guzmán, M. A. El microhematocrito. *Rev. Col. Med. Guatemala*, 15:3-6, 1962.
105. Wintrobe, M. Clinical hematology. 3d. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1951.
106. Bessey, O. A., Lowry, O. H., Brock, M. J. & López, J. A. The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum. *J. Biol. Chem.*, 166:177-188, 1946.
107. Lowry, O. H. & Hunter, T. H. The determination of serum protecin concentration with the gradient tube. *J. Biol. Chem.*, 159:465-474, 1945.
108. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193:265-275, 1951.
109. Reddy, W. J. Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn method for the estimation of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism*, 3:489,492, 1954.
110. Boyd, E. & Scammon, R. E. The relation of surface area to body weight in postnatal life. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 27:449 453, 1929-30.
111. National Research Council. Recommended dietary allowances. Revised 1958. Washington, D. C., National Academy of Sciences National Research Council, 1958. Publication 589.
112. Beaton, G. Datos no publicados.
113. Arroyave, G., Wilson Dorothy, Méndez, J., Béhar, M. & Scrimshaw, N. S. Serum and liver vitamin A and lipids in children with severe protein malnutrition. *Am. J. Clin. Nutrition*, 9:180-185, 1961.
114. Friend, C. J., Heard, C. R. C., Platt, B. S., Stewart, R. J. C. & Turner, M. R. The effect of dietary protein deficiency on transport of vitamin A in the blood and its storage in the liver. *Brit. J. Nutrition*, 15:231-240, 1961. p. 231.
115. Garbers, C. F., Gillman, J. & Peisach, M. The transport of vitamin A in rat serum with special reference to the occurrence of unidentified metabolites of vitamin A in the rat. *Bioch. J.*, 75:124-132, 1960.
116. Friend, C. J., Heard, C. R., Platt, B. S., Stewart, R. J. C. & Turner, M. R. The effect of dietary protein deficiency on transport of vitamin A in the blood and its storage in the liver. *Brit. J. Nutrition*, 15:231-240, 1961.
117. Arroyave, G. Datos no publicados.
118. Chung, M. Comunicación personal, 1962.
119. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor. London, Edward Arnold (Publishers) Ltd., 1954. p. 167.
120. Sènechal J. The treatment and prevention of kwashiorkor in French West Africa. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 69:916-953, 1958.
121. Gómez Padilla, C. A. Comunicación personal, 1962.
122. Anderson & Altmann. Citado por Dean, R. F. A. & Schwartz, Ruth. The serum chemistry of uncomplicated kwashiorkor. *Brit. J. Nutrition*, 7:131-147, 1953.
123. Hansen, J. D. L. Comunicación personal a Arroyave, G.
124. Engel, F. L. Role of the adrenal cortex in intermediary metabolism. *Am. J. Med.*, 10:556-566, 1951.
125. Borth, R., Linder, A. & Riodel, A. Urinary excretion of 17-hydroxy-corticosteroids and 17-ketosteroides in healthy subjects, in relation to sex, age, body weight and height. *Acta Endocrinol.*, 25:33-44, 1957.

126. Frenk, S., Metcalf, J., Gómez, F., Ramos Galván, R.; Cravioto, J. & Antonowicz, I. Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. II composition of tissues. *Pediatrics*, 20:105-120, 1957.
127. Gopalan, C. Antidiuretic factor in the urines of patients with nutritional oedema. *Lancet*, 1:304-306, 1950.

Vo. Bo.
Dr. Carlos Tejada Valenzuela

Revisor:
Dr. Moisés Behae

Imprimase:

Dr. Carlos Monsón Malice
Decano.

Dr. Carlos Armando Soto
Secretario.