

Efecto biológico de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias en el niño desnutrido grave.

Nayda Pereira¹, Miriam Echeverría-Velasquez¹, José R. Nuñez-Gonzalez¹, Nelly Molano², Teresa Atencio², Anilsa Amel³, Luis Gil⁴ y Melchor Álvarez de Mon⁵

¹Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

²Servicio de Educación y Recuperación Nutricional del Hospital de Chiquinquirá, Maracaibo, Venezuela.

³Centro de Enfermedades Endocrino-Metabólicas. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

⁴Clínica El Rosario, Cabimas, Venezuela.

⁵Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España.

Palabras clave: desnutrición; citocinas; recuperación nutricional.

Resumen. El niño con desnutrición grave tiene una disfunción de la respuesta inmune que puede aumentar de manera significativa la morbilidad y la mortalidad por infecciones. El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias; tales como: interleucina 12 (IL-12), interleucina 17 (IL-17), interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En un estudio de tipo prospectivo y longitudinal, se seleccionó la población con base a criterios clínicos y antropométricos, constituida por 24 niños desnutridos graves en edades comprendidas entre 1 y 2 años, quienes formaban parte de un programa de recuperación nutricional. La concentración sérica de las citocinas investigadas se determinó antes y después del tratamiento nutricional, empleando la técnica de Inmunoanálisis Enzimático (ELISA) de doble anticuerpo. Para establecer comparaciones se utilizó la t de Student, y se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. Se observó una diferencia en las concentraciones de IL-12, IL-17, IFN- γ y TNF- α antes y después del tratamiento ($p < 0,05$), lo cual parece indicar que la desnutrición per se provoca un estado inflamatorio y que 2 meses de apoyo nutricional intensivo, favorecen no solo la recuperación clínica del niño desnutrido grave, sino también la recuperación de su respuesta inmunitaria en cuanto a la producción de mediadores solubles como son las citocinas.

Biological effect of nutritional recovery on serum concentrations of inflammation cytokines in the malnourished child.

Invest Clin: 2015; 56 (4): 356-366

Key Words: malnourishment; cytokines; nutritional recovery.

Abstract: Children with severe malnutrition have a dysfunction of the immune response that can significantly increase morbidity and mortality from infections. The aim of this investigation was to evaluate the effect of nutritional recovery in serum measurements of inflammatory cytokines; such as interleukin 12 (IL-12), interleukin 17 (IL-17), interferon gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). In a prospective and longitudinal study, 24 severe malnourished children aged between 1 and 2 years-old, who were part of a program of nutritional recovery, were selected based on clinical and anthropometric criteria. Serum measurements of cytokines were determined before and after dietary treatment, using the technique of sandwich Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). For comparisons, Student's t test was used, considered $p < 0.05$ as statistically significant. A difference was observed in the concentrations of IL-12, IL-17, IFN- γ and TNF- α before and after treatment ($p < 0.05$), which suggests that malnutrition provokes an inflammatory state and two months of intensive nutritional support, not only promotes the clinical recovery of severe malnourished children, but also the recovery of the immune response with regard to the production of soluble mediators, such as cytokines.

Recibido: 22-10-2014 Aceptado: 14-05-2015

INTRODUCCIÓN

La desnutrición protéico-energética (DPE) representa un problema común en los países en vías de desarrollo, como consecuencia de las condiciones económicas y sociales, lo cual constituye un indicador sensible del nivel de desarrollo de un país. El efecto que la desnutrición tiene sobre el individuo, dependerá de la duración y la gravedad del déficit nutricional, produciéndose en los niños menores de cinco años, quienes además de presentar serias deficiencias de talla y peso impactantes resultados negativos en la salud física y mental y en la capacidad de aprendizaje y productividad laboral, perpetuando así el ciclo de la desnutrición y pobreza (1-4).

Ha sido demostrado que en la desnutrición existe un desbalance que afecta profundamente la función inmunitaria, debido a alteraciones en los componentes de la inmunidad celular, humoral

e inmunidad innata, observándose un mayor compromiso de la inmunidad celular, lo que se traduce en una disminución importante de las subpoblaciones de linfocitos CD3 y CD4 (5-12).

Los linfocitos CD4 o colaboradores, están clasificados en 2 subtipos con base al panel de citocinas que los mismos son capaces de secretar una vez activados, y con las que modulaban a diversos tipos celulares. Se denominó Th1 a los linfocitos secretores de interferón γ (IFN- γ) e interleucina 2 (IL-2), y se denominó Th2 a los linfocitos que liberan interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13) (13). La interleucina 12 (IL-12) promueve la transformación en células Th1 y la IL-4 promueve la transformación en células TH2 (12-15).

La clasificación de las células colaboradoras ha sido revisada, dados los hallazgos que sugieren la existencia de un tipo de células T CD4+ efectoras que producen interleucina 17 (IL-17),

que constituye un linaje diferente a los clásicos Th1 y Th2, denominado Th17 (13,16). Se ha evidenciado que este tipo celular no requiere los factores de transcripción que utilizan las células efectoras de los tipos Th1 y Th2; por lo cual los patrones de citocinas producidos por estos dos tipos celulares impiden el desarrollo de las células T hacia la vía Th17 (13,15).

La IL-12 es producida mayoritariamente por monocitos/macrófagos, también puede ser inducida por células dendríticas y linfocitos B. La actual importancia de esta citocina deriva de su capacidad de dirigir la diferenciación de los linfocitos Th hacia células efectoras tipo Th1 (17). En un estudio basado en la respuesta inflamatoria en niños con desnutrición grave y anemia, se observó un aumento de la concentración de IL-12, observándose mayormente en los niños con desnutrición tipo marasmo (18).

La diferenciación de las células T vírgenes hacia Th17 es favorecida por la combinación de interleucina-6 (IL-6) y el factor transformante de crecimiento- β (TGF- β), y una vez diferenciadas, la citocina que induce la proliferación de estas células es la interleucina 23 (IL-23) (19). La IL-17 es producida principalmente por células T activadas y promueve la producción de mediadores de inflamación como IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, GM-CSF, prostaglandina E2, quimiocinas y metaloproteasas; además de su papel esencial en el reclutamiento, activación y migración de otras células del sistema inmune (19-21). La acción proinflamatoria de esta citocina en diversas patologías ha sido comprobada (21-23), no obstante, su comportamiento en la desnutrición no ha sido investigado hasta el momento, lo cual hace interesante su determinación.

Otra importante citocina proinflamatoria es el IFN- γ , producido por linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por células NK activadas. En un estudio llevado a cabo en niños desnutridos, en el cual se usó citometría de flujo, se obtuvo una disminución en las concentraciones de IFN- γ en comparación con las encontradas en los niños eutróficos infectados y sin infección (24).

Las investigaciones referentes a TNF- α (25,26), citocina del sistema monocito-macrófago junto con la IL-1 e IL-6, han demostrado un aumento de su síntesis en la DPE, lo cual puede contribuir a acelerar el déficit ponderal o la progresión de la caquexia en los pacientes desnutridos. Otro trabajo señaló igualmente, que los niños con desnutrición grave, presentaban niveles séricos elevados de esta citocina (27), mientras Muñoz y col. (28), describieron una disminución en la producción de TNF- α en niños marasmáticos.

Las alteraciones de la inmunocompetencia en el niño desnutrido, pueden permanecer por mucho tiempo, si el estado nutricional no se corrige. El aporte de macro, micronutrientes específicos y energía contenidos en los regímenes alimenticios de un programa de recuperación nutricional conduce a una restauración de la síntesis proteica, de la proliferación celular y de la producción de mediadores solubles como las citocinas, las cuales se encuentran restringidas (29). En este sentido, el estudio realizado por el grupo de Sevilla y col. (30) en Bolivia, reportó, cómo un esquema de recuperación nutricional, mejora la respuesta inmunitaria y el desarrollo psicomotor de niños con desnutrición leve y moderada. A nivel local, el trabajo desarrollado por Amesty y col. (29) en niños desnutridos graves incorporados a un programa de recuperación nutricional, señaló una reversibilidad de las concentraciones séricas de C3, de IgA secretora y de las poblaciones linfocitarias CD3 y CD4, una vez finalizado el tratamiento. Por otra parte, Molano y col. (31), observaron en un grupo de pacientes desnutridos, una disminución significativa de las concentraciones séricas de TNF- α después de la suplementación nutricional.

No existen datos reportados que relacionen citocinas séricas y recuperación nutricional en el niño desnutrido; lo cual motivó el interés para realizar la presente investigación, se planteó como objetivo principal evaluar el efecto de la recuperación nutricional sobre las concentraciones séricas de IL-12, IL-17, IFN- γ y TNF- α en el niño con desnutrición severa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo prospectivo y longitudinal, donde se seleccionaron de acuerdo a criterios clínicos y antropométricos 24 niños con desnutrición severa o grave (tipo Marasmo), en edades comprendidas entre 1 y 2 años, los cuales ingresaron al Servicio de Educación y Recuperación Nutricional (SERN) del Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. Los niños se evaluaron antes (DN pre TTO) y después de la recuperación nutricional DN (post TTO). El grupo control estuvo constituido por 26 niños eutróficos en edades comparables, sin antecedentes de infección y provenientes de diferentes Hogares de Cuidado Diario de la misma ciudad.

La condición socioeconómica de la población estudiada (estratos IV y V), fue estimada utilizando el Método de Graffar modificado (32). El estado nutricional se evaluó en forma integral interrelacionando los indicadores antropométricos, clínicos, nutricionales y bioquímicos. En la evaluación antropométrica se establecieron las variables peso, talla y edad, las cuales al ser relacionadas entre sí, permitieron conocer los indicadores nutricionales de dimensiones corporales: peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E), peso para la talla (P/T), así como también el índice de masa corporal (IMC), los cuales se transformaron en puntuaciones Z, se usó como base el patrón de referencia internacional del Centro Nacional de Estadística en Salud de USA (NCHS/OMS), válido para estudios en Latinoamérica (A). Los puntajes Z de P/E, T/E y P/T ubicados entre ≥ -1 y $\leq +1$ se consideraron indicativos de normalidad (eutróficos) y puntajes < -3 se consideraron indicativos de desnutrición grave (33,34).

Para la evaluación clínica se realizó el examen físico considerando los signos propios de la desnutrición, tales como disminución del panículo adiposo, cambios en el cabello, dermatosis, palidez cutáneo-mucosa, edema, entre otros. Dentro de las pruebas bioquímicas se determinaron proteínas

totales y albúmina sérica. Previa autorización del Comité de Bioética del Departamento de Pediatría del Hospital Chiquinquirá, de la Coordinación de los Hogares de Cuidado Diario y con el consentimiento de los padres, se procedió a la obtención de las muestras de sangre en condiciones de ayuno. A cada niño se le extrajeron 5mL de sangre de la vena cubital anterior o de la vena femoral de acuerdo al caso, la sangre fue colocada en un tubo de polipropileno sin anticoagulante, se extrajo luego el suero por centrifugación y las respectivas alícuotas se almacenaron en frascos de polipropileno debidamente identificados, guardadas a -70° C, hasta el momento de ser procesadas. Una vez tomada la primera muestra, los niños iniciaron su terapia de recuperación nutricional, se hospitalizaron en el SERN del Hospital Chiquinquirá durante 8 semanas. Finalizada dicha terapia, se tomó una segunda muestra, la cual se procesó de la manera anteriormente descrita.

Los niños desnutridos y eutróficos que presentaron algún proceso infeccioso o inflamatorio, que estuviesen recibiendo medicamentos (AINES, antibióticos y esteroides) durante más de 48 horas antes de la toma de la muestra, o que estuviesen incluidos en un programa de recuperación nutricional, fueron excluidos de la investigación.

La recuperación nutricional se inició una vez que los desnutridos estuvieron libres de infección, diarrea o cualquier patología que pudiera modificarla. Se realizó a través de tres fases de intervención, cuyos objetivos fundamentales fueron reducir el riesgo de mortalidad, acortar el tiempo de estancia hospitalaria, facilitar la rehabilitación y evitar las recaídas.

Los niños fueron alimentados con dieta líquida de fácil digestión y adecuado valor nutritivo, el volumen suministrado fue de 90 mL a 130 mL/kg/día, administrado en pequeños volúmenes a intervalos cortos durante el día y la noche. El aporte inicial de proteínas (principalmente proteína láctea) fue de 0,8 a 1,0 g/kg/día con un aporte calórico de 70 a 100 Kcal. La suplementación de micronutrientes consistió de vitaminas (vitamina

A 5000 UI, vitamina D 1000 UI, vitamina C 50 mg, tiamina 1 mg, riboflavina 0,8 mg, niacina 6 mg y ácido fólico 0,5 mg), así como también de electrolitos y minerales como zinc, cobre, calcio y potasio. Si la evolución era satisfactoria esta fase duraba en promedio 7 días.

A partir de la segunda semana se incrementó la fórmula para suministrar la cantidad de 130 a 150 mL/kg/día, distribuidos en un promedio de 6 a 8 tomas al día. El aporte de proteína (principalmente proteína animal) fue de 3,9 a 4,9 g/kg/día, con un aporte calórico de 150 a 250 kcal/kg/día. Posteriormente según la evolución del paciente, se redujo el volumen de la fórmula y se aumentó la alimentación complementaria, de modo que el aporte quedara en partes iguales. Se continuó con la suplementación de electrolitos, minerales y vitaminas e igualmente con la lactancia materna cuando fue posible.

Una vez concluido el programa de recuperación nutricional, las indicaciones incluyeron un plan de alimentación acorde al nivel de recuperación alcanzado; y en algunos pacientes suplementos nutricionales con fórmulas poliméricas y ajustes de micronutrientes que contenían hierro.

Las concentraciones séricas de las citocinas investigadas (IL-12, IL-17, IFN- γ y TNF- α) se determinaron mediante la técnica de Inmunoanálisis Enzimático (ELISA) de doble anticuerpo (Quantikine Immunoassays. R&D Systems). Los valores obtenidos se expresaron como Media \pm Error Estándar ($X \pm EE$). Para comparar las medias de los grupos de estudio se utilizó la t de Student no pareada cuando se compararon los controles con el grupo de desnutridos antes de la recuperación nutricional, y pareadas cuando se analizó el efecto de la ésta misma sobre los desnutridos (35). A los niños eutróficos solo se les extrajo sangre en un momento para servir como controles de los niños con desnutrición al inicio de la recuperación nutricional.

RESULTADOS

Se verificó el cambio en los parámetros antropométricos en el grupo de desnutridos graves estudiados, con aumento significativo de peso ($p < 0,05$) y talla ($p < 0,05$), luego de las 8 semanas de recuperación nutricional. Este aumento de peso se observó en todos los niños, con un promedio de 1,0 kg, lo cual representó un 10,67% de su peso inicial. Con relación a la talla solo se verificó un aumento de 6 mm en el grupo (Tabla I).

Se observó un aumento significativo ($p < 0,0001$) de los valores séricos de proteínas totales y albúmina posterior al tratamiento, que se muestra en la Tabla II.

En la Tabla III se observan diferencias significativas entre el grupo control eutrófico y el grupo de desnutridos graves antes de recibir la suplementación nutricional: IL-12 ($p < 0,0001$), IL-17 ($p < 0,0001$), IFN- γ ($p < 0,0001$) y TNF- α ($p < 0,001$).

El comportamiento de las concentraciones séricas de IL-12, IL-17, TNF- α e IFN- γ en los niños con desnutrición grave antes y después de la recuperación nutricional, se presenta en la Tabla IV. Las concentraciones de estas citocinas disminuyeron significativamente ($p < 0,0001$ y $p < 0,001$) una vez finalizado el período de recuperación nutricional. Cabe resaltar que los resultados posteriores a la recuperación nutricional se asemejan a los del grupo control.

La Fig. 1 presenta el comportamiento individual de las citocinas estudiadas; se observa la diferencia entre los niveles en los controles y los desnutridos, antes del inicio de la terapia. Siempre menor en los controles ($p < 0,001$) para IFN- γ e IL 12 y ($p < 0,0001$) para IL 17 y TNF- α ; al mismo tiempo se visualiza la diferencia luego de cumplir la terapia nutricional, siempre con un descenso significativo ($p < 0,0001$).

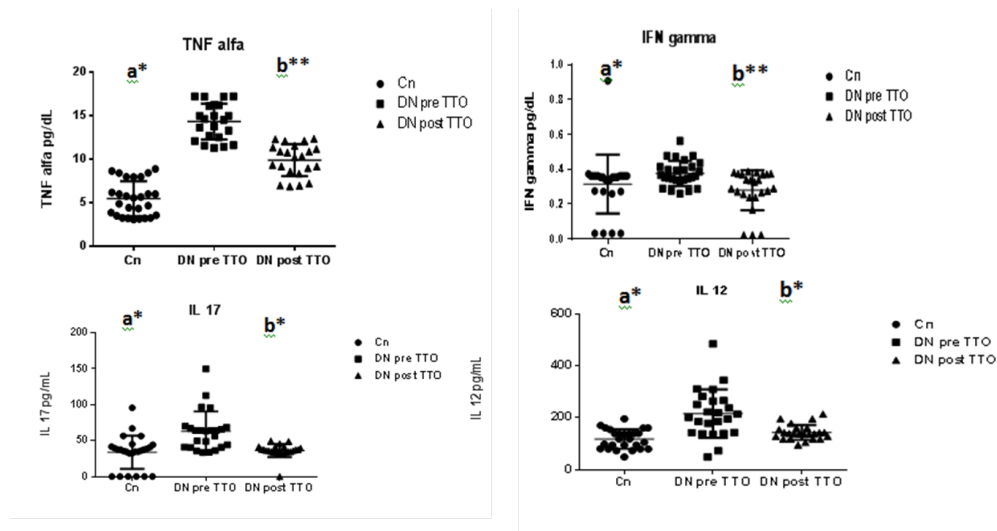


Fig. 1. Efecto de la recuperación nutricional sobre las citocinas TN α , IFN γ , IL 17 e IL12. Cn: grupo control, DN pre TTO: grupo desnutridos al inicio de la terapia nutricional.

DN post TTO: grupo desnutridos posterior a la terapia nutricional;

a diferencia entre controles y desnutridos antes de la intervención. *p<0,0001

b diferencia en el grupo de desnutridos antes y después de la intervención nutricional, **p<0,001

TABLA I
CAMBIOS ANTROPOMÉTRICOS EN LOS NIÑOS TRAS LA RECUPERACIÓN NUTRICIONAL

Proteínas séricas (mg/dL)	Recuperación nutricional	
	Inicio (n=24) X \pm EE	Final (n=24) X \pm EE
Albúmina	2,55 \pm 0,08*	4,15 \pm 0,09
Proteínas totales	4,30 \pm 0,09*	7,00 \pm 0,09

*p<0,0001.

TABLA II
ALBUMINA Y PROTEINAS TOTALES SÉRICAS EN LOS NIÑOS ANTES Y DESPUES DE LA RECUPERACIÓN NUTRICIONAL

Variables	Grupos		
	Controles X \pm EE (n=26)	Desnutridos Pre-tratamiento X \pm EE (n=24)	Desnutridos † Post-tratamiento X \pm EE (n=24)
Edad (meses)	23,53 \pm 1,54	20,63 \pm 1,37	--
Peso (kg)	13,57 \pm 0,52*	8,95 \pm 0,24**	9,95 \pm 0,45
Talla (cm)	81,90 \pm 6,06*	70,95 \pm 1,57**	72,00 \pm 1,51

*p<0,0001.

† el periodo de recuperación nutricional usado fue de 8 semanas para todos los pacientes, por lo cual es innecesario calcular el X en este momento ya que el cambio es uniforme y por lo tanto diferente

* (p<0,05 entre controles y desnutridos pre tratamiento)

** (p<0,05 entre desnutridos pre y post tratamiento)

TABLA III
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CITOCINAS EN LOS GRUPOS CONTROL Y DESNUTRIDO.

Citocinas séricas (pg/dL)	Grupos	
	Controles (n=26) X ± EE	Desnutridos (n=24) X ± EE
INF- γ	0,31 ± 0,01*	0,38 ± 0,01
IL-12	117,80 ± 7,30*	215,10 ± 18,86
IL-17	33,77 ± 4,52**	62,80 ± 5,68
TNF α	5,48 ± 1,51**	14,30 ± 2,33

*p<0,0001. **p<0,001

TABLA IV
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CITOCINAS EN EL GRUPO DESNUTRIDO ANTES Y DESPUÉS DE LA RECUPERACIÓN NUTRICIONAL.

Citocinas séricas (pg/dL)	Recuperación nutricional	
	Inicio (n=24) X ± EE	Final (n=24) X ± EE
INF- γ	0,38 ± 0,01**	0,28 ± 0,02
IL-12	215,10 ± 18,86*	143,20 ± 5,95
IL-17	62,80 ± 5,68**	36,21 ± 1,87
TNF α	14,30 ± 1,29*	9,99 ± 1,16

*p<0,0001. **p<0,001.

DISCUSIÓN

La desnutrición es un síndrome complejo en el que se producen múltiples deficiencias nutricionales que afectan claramente al sistema inmunitario. Los estudios en modelos animales en los cuales se induce la carencia de un solo nutriente, han sido necesarios para obtener un mejor conocimiento de las consecuencias que el déficit de cada uno puede ocasionar sobre la respuesta inmunitaria (36-39).

La recuperación nutricional tiene una marcada influencia en la resolución del proceso pro-inflamatorio, independientemente de reconocer cuál o cuáles son los nutrientes que más influyen en su mejoría (40). De este modo, se ha confirmado el papel que las proteínas, lípidos, vitaminas

y minerales ejercen en el mantenimiento de la inmunocompetencia (8).

Los niños del presente estudio, lograron una recuperación nutricional importante en el periodo programado (8 semanas), esto se constató por el aumento de peso de 1 kg en promedio, para todos los niños; así como por los cambios en la proteínas séricas, tanto las totales como la albumina.

Asimismo, en esta investigación se observó un incremento de las concentraciones séricas de la IL-12 antes del tratamiento con respecto al grupo control; a diferencia de los resultados de González-Torres y col. (41), quienes reportaron disminución de la expresión génica, de la producción intracelular y de la concentración plasmática de esta citocina en los niños desnutridos. Al término de la recuperación nutricional, se encontró una disminución de las

concentraciones séricas de la IL-12 en los niños desnutridos graves, hallazgos que concuerdan con los reportados por Velásquez y col. (42), en niños colombianos desnutridos, incluidos en un programa de suplementación nutricional.

Es sabido que los niños con desnutrición severa o grave, están sometidos al estímulo de múltiples antígenos, lo que activa la secreción de otras citocinas, y en consecuencia se propicia la expansión clonal y la diferenciación celular con acción efectora de las células CD4⁺ sobre macrófagos (40), hecho que pudiese sustentar el aumento observado en las concentraciones séricas de IL-12. La disminución posterior al tratamiento, probablemente indique un restablecimiento de la función inmunitaria, ya que una síntesis elevada de esta citocina, puede resultar en una activación excesiva del sistema inmune, lo que causa daño en el tejido del huésped y hasta la muerte, tal como ocurre en las enfermedades autoinmunes durante el curso de infecciones microbianas y/o *shock* séptico (43,44). Otra citocina analizada fue el IFN- γ ; cuyas concentraciones séricas se encontraron aumentadas en los desnutridos graves, contrario a lo observado por González-Torres y col. (41), en niños desnutridos con diferentes grados de severidad. Posterior al tratamiento los valores de IFN- γ disminuyeron de manera significativa, con el mismo comportamiento que las concentraciones de IL-12. Una posible explicación de estos resultados pudiera estar basada en el eje IL-12/IFN- γ (45,46), donde la IL-12 secretada por macrófagos induce en las células T y células NK la síntesis de IFN- γ , además de dirigir la diferenciación de los linfocitos Th hacia células efectoras tipo Th1 productoras de IL-2 e IFN- γ , el cual produce a su vez, una mayor activación de macrófagos. Por otro lado, Palacio y col. (47), observaron una vez finalizada la recuperación nutricional, un incremento en la actividad Th1, revelado por una producción elevada de IFN- γ , resultados contrarios a los antes descritos.

Los valores aumentados de las concentraciones séricas de IL-17 pudieran deberse a que la producción de IL-6 en el niño desnutrido se encuentra preservada tal como lo han reportado diversos autores (25,48,49). Un estudio realizado en Maracaibo (48), reveló aumento de esta citocina en relación con la severidad

del déficit nutricional; de allí que un incremento de la IL-6 en el desnutrido grave podría favorecer la síntesis de la IL-17 observada en este grupo.

Las concentraciones séricas de la IL-17 posteriores a la recuperación nutricional, mostraron una disminución significativa con respecto al inicio del tratamiento con valores similares a los controles. Estos resultados constituyen el primer reporte del comportamiento de esta citocina en la DPE y del efecto de la recuperación nutricional sobre la misma; ya que no existe información sobre ella y su papel en la desnutrición en la literatura consultada, por lo que hacen falta más investigaciones que ayuden a dilucidar la función que ejerce la IL-17 sobre la inmunocompetencia del niño desnutrido.

Un aumento significativo de las concentraciones séricas del TNF- α en los niños desnutridos graves también fue observado, antes de iniciar tratamiento. Estos resultados son consistentes con los de diversos autores (27,48-51), quienes reportan aumento de esta citocina en los niños con DPE, cuando se compara con niños eutróficos. Trabajos llevados a cabo en niños desnutridos venezolanos que usaron cultivos celulares sin estímulo, mostraron concentraciones elevadas de esta citocina (52). Por el contrario, Berberoglu, (53) no encontró variación en las concentraciones de TNF en niños desnutridos en comparación con su grupo control.

El aumento significativo de las concentraciones de TNF- α antes de iniciar el programa de recuperación, podría ser explicado por la persistencia de productos bacterianos y por una sobrecarga bacteriana intestinal (50-52). Posterior a la terapia nutricional, se observó un descenso significativo de los valores de esta citocina, resultados contrarios a los reportados por Velásquez y col. (42), quienes al medir la respuesta inflamatoria en niños colombianos con desnutrición proteico-energética, antes y después del tratamiento nutricional, observaron que para el TNF- α no hubo diferencias significativas ni antes ni después del tratamiento; probablemente debido a que el tiempo de intervención nutricional utilizado por el investigador fue menor al empleado en este estudio.

De acuerdo a los resultados del presente estudio, la desnutrición *per se*, parece inducir en el desnutrido

una situación de estrés que provoca un insulto inflamatorio, hecho que se ve especialmente reflejado en el aumento de los valores séricos de las citocinas, lo cual indica que la capacidad para sintetizar estos mediadores solubles, se encuentra preservada. La elevación de estas citocinas coincidente con un estado inflamatorio, puede estar implicada en una alteración de la competencia inmune.

Posterior a la terapia nutricional, las concentraciones de la IL-12, IL-17, IFN- γ y TNF- α , mostraron una reversibilidad de sus valores, alcanzando niveles similares a los eutróficos, reflejo de que la injuria inflamatoria comenzaba a resolverse; lo cual indica de manera relevante el efecto benéfico de esta terapia nutricional, sobre la respuesta inmunitaria en el niño desnutrido.

Se hace necesario, implementar programas de soporte nutricional que favorezcan la recuperación metabólica e inmunitaria del paciente desnutrido, ya que una recuperación basada solo en la antropometría no es suficiente, lo cual explica las frecuentes recaídas de estos niños, que aún se mantienen inmunodeprimidos. La inclusión de otras alternativas terapéuticas como inmunomoduladores, podría acortar el tiempo de intervención nutricional y/o restaurar con mayor rapidez las funciones inmunitarias, así como también reducir el riesgo de mortalidad, acortar el tiempo de estancia hospitalaria y facilitar la rehabilitación.

La implícita relación entre la respuesta inmunitaria y la terapia nutricional continúa siendo un campo por explorar, por lo que resulta relevante realizar más estudios y analizar las interacciones de este binomio, dado que la información actual es escasa y en varios aspectos controversial.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico y Tecnológico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ), por la subvención económica para la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. **Schofield C, Ashworth A.** ¿Por qué siguen siendo tan altas las tasas de mortalidad por malnutrición grave? *Rev Panam Salud Publica/Pan Am Health* 1997; 1(4): 295-300.
2. **Keusch G.** The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr* 2003; 133: 336S-340S.
3. **De Onis M, Fronguillo EA, Blössner M.** ¿Está disminuyendo la malnutrición? Análisis de la evolución del nivel de malnutrición infantil desde 1980. *Bull WHO* 2000; 78: 1222-1233.
4. **Wisbaum W.** La desnutrición infantil. Causas, consecuencias y estrategias para su prevención y tratamiento. UNICEF. 2001, p 7.
5. **Chandra RK.** Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (2): 460S-463S.
6. **Bhaskaram P.** Micronutrient malnutrition, infection and immunity: an overview. *Nutr Rev*. 2002; 60 (5Pt 2): S40-45.
7. **Amati L, Cirimele D, Pugliese V, Covelli V, Resta F, Jirillo E.** Nutrition and immunity: laboratory and clinical aspects. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (24): 1924-1931.
8. **Chandra RK.** Nutrition and the immune system from birth to old age. *Europ J Clin Nutr* 2002;56(3); S73-S76.
9. **Marcos A, Nova E, Montero A.** Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (1): S66-69.
10. **Lofty O, Saleh W, el-Barbari M.** A study of some changes of cell-mediated immunity in protein energy malnutrition. *J Egypt Soc Parasitol* 1998; 28 (2): 413-428.
11. **Amesty de Valbuena A, Vicente de Villarroel M, Granados A, Rivero M, Diaz S, Salas D.** Aspectos inmunitarios del desnutrido infectado. *Arch Venez Puer Ped* 1997; 60 (3): 99-106.
12. **Heilskov Rytter MJ, Kolte L, Briend A, Friis H, Christense VB.** The immune system in children with malnutrition-A systematic review. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e105017.
13. **Mosmann TR, Coffman RL.** TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional

- properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
14. **Lanzavecchia A, Sallusto F.** Antigen decoding by T lymphocytes: From synapses to fate determination. *Nat Immunol* 2001; 2, 487-492.
 15. **Mosmann T, Sad S.** The expanding universe of T-Cell subsets: Th1 Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-146.
 16. **Vélez Marín VM, París Angel SC, García Moreno, LF.** Interleuquina-17: características, vías de diferenciación, señalización y funciones biológicas. *IATREIA* 2007; 20(2): 186-195.
 17. **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai, S.** Citoquinas en: *Inmunología celular y molecular*. Elsevier. 2009. P 267-301. *Inmunología Celular y Molecular* (6ª edición), Cap. 12. Madrid: Elsevier Saunders. 2008, p 267-301.
 18. **Velásquez Rodríguez C, Navarro C, González A.** Respuesta inflamatoria en niños con desnutrición aguda grave y anemia. *Perspectivas en nutrición humana* 2008; 10 (2):131-141
 19. **McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua D.** TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T (H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007; 8:1390-1397.
 20. **Jin W, Dong C.** IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect* 2013; 60(2): 1-5.
 21. **Serrano Hernández A.** Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5:1-5.
 22. **Girard M, González Diaz S, Canseco Villarreal JI, García Calderin D, Macias Weinmann A.** Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37(3):632-639.
 23. **Kolls JK, Linden A.** Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21:467-476.
 24. **Rodríguez L, Gonzalez C, Flores L, Jimenez-Zamudio L, Graniel J, Ortíz R.** Assessment by flow cytometry of cytokine production in malnourished children. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(4): 502-507.
 25. **Dinarello C.** The biology of interleukin-1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 1987; 16: 227-232.
 26. **Moldawer LCE.** Proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1997; 163: 1177-1184.
 27. **Giovambattista A, Spinedi E, Sanjurjo A, Chisari A, Rodrigo M, Pérez N.** Circulating and mitogen-induced tumor necrosis factor (TNF) in malnourished children. *Medicina* (Buenos Aires) 2000; 60: 339-342.
 28. **Muñoz C, Arévalo M, López M, Schlesinger L.** Impaired interleukin 1 and tumor necrosis factor production in protein-calorie malnutrition. *Nutr Res* 1994; 14:347-352.
 29. **Amesty-Valbuena A, Diez-Ewald M, Villarreal M, Montiel N, Granados A, Diaz S, Salas, D, Rivero M.** Aspectos inmunológicos del desnutrido. I. El desnutrido en recuperación nutricional. *Invest Clin* 1996; 37(2): 95-111.
 30. **Sevilla R, Paz S, Arce M, Rojas O, Zalles Cueto L, Sevilla Encinas G.** Efecto de un esquema de recuperación nutricional a domicilio en la respuesta inmunitaria y desarrollo psicomotor en niños desnutridos leves y moderados entre seis meses y cinco años de edad. *Gac Med Bol* 2013; 36 (2): 71-75.
 31. **Canal de Molano N, Pereira N, Tunez I, Atencio T, Ochoa M, Echeverría M, Núñez González JR.** Efecto de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de óxido nítrico, malonaldehído y TNF- α en el niño desnutrido grave. *Arch Venez Puer Pediatr* 2010; 73(3): 15-19.
 32. **Méndez Castellano H.** Estratificación Social. Método de Graffar Modificado para Venezuela. *Arch Venez Puer Pediatr* 1986; 49: 93-104.
 33. **Martínez Costa C, Martínez Rodríguez L.** Valoración del estado nutricional. En: *Comité de Nutrición de la AEP, ed. Manual Práctico de Nutrición en Pediatría*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p 31-39.

34. **Waterloo JC.** Evaluación del estado nutricional en la comunidad en malnutrición proteico energética OPS. 1996; Publicación N° 555; 260-280.
35. **Wayne W, Daniel.** Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3era edición. Noriega Editores. 1993, p 188-198.
36. **Palaro AN, Roux ME, Slobodianik NH.** Nutrition disorders and immunologic parameters: study of the thymus in growing rats. *Nutrition* 2001; 17:724-728.
37. **Tam M, Gómez S, González -Gros M, Marcos A.** Possible role of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1193-1197.
38. **Ortiz-Andrellucchi, A.** Nutrición e inmunidad. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Pérez de León* 2007; 38(Suppl 1): 12-18.
39. **Silva Candiotti, JH.** Nutrición e inmunidad en el hombre y los animales. *Anales de RACVAO.* 2000; 13: 89-102.
40. **Vásquez-Garibay E.** Citocinas y desnutrición proteico energética en el niño. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003; 60: 5-8.
41. **González-Torres C, González-Martínez H, Miliar A, Najera O, Graniel J, Firo V, Álvarez C, Bonilla E, Rodríguez L.** Effect of malnutrition on the expression of cytokines involved in Th1 cell differentiation. *Nutrients* 2013; 5(2): 579-593.
42. **Velásquez C, Navarro C, Muñoz BC, González A.** Inflammatory response in Colombian children with severe protein-energy malnutrition before and after nutritional intervention. *Colomb Med* 2010; 41(2): 121-128.
43. **Biron CA, Gazzinelli RT.** Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 485-496.
44. **Sánchez de la Rosa R, Sánchez de la Rosa E, Rodríguez Hernández N.** Interleucina-12 vs. enfermedades infecciosas. *Rev Cubana Med* 2001; 40(2):118-122.
45. **Anibarroa L, Garet E, Felpeto I, del Campo V, Montes J, González-Fernández A.** Eje interleucina 12/interferón gamma en pacientes de tuberculosis en una región europea con alta incidencia de enfermedad. *Inmunología* 2011; 30(2): 36-44.
46. **Puddu P, Fantuzzi L, Borghi P, Varano B, Rainaldi G, Guillemard E, Malorni W, Nicaise P, Wolf SF, Belardelli F, Gessani S.** IL-12 induces IFN- γ expression and secretion in mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 1997; 159 (7): 3490-3497.
47. **Palacio A, López M, Pérez-Bravo F, Monkerber F, Schlesinger L.** Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3040-3046.
48. **Amesty-Valbuena A, Pereira N, Garcia D, Vicente-Villaruel M, Núñez-González J, Cayama N, Villadiego N.** Niveles séricos de citocinas proinflamatorias en niños con diferentes grados de desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003; 60: 14-21.
49. **Grimble R.** Nutrition and cytokine action. *Nutr Res Rev* 1990; 3: 93-210.
50. **Azevedo ZMA, Victal L, Fonseca K, Camara F, Haeffner Cavillon N, Cavillon JM.** Increased production of tumor necrosis factor-alpha in whole blood cultures from children with primary malnutrition. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:171-183.
51. **Dülger H, Arik M, Ramazan M, Tarakçioğlu M, Noyan T, Cesur Y and Balahoroğlu R.** Pro-inflammatory cytokines in Turkish children with protein-energy malnutrition. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 363-365.
52. **Vethencourt MA, Malavé I, Chacón R.** Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa/caquexina) en sobrenadantes de cultivo de células mononucleares (CMSP) de niños con desnutrición proteico-calórica y niños en situación de riesgo nutricional. *Arch Lat Nutr* 1994; 44: (3): 93S.
53. **Berberoglu M.** Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor-alpha on relative body mass index (RBMI) in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(5):543-547.