

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Cambios en el metabolismo energético y en la composición corporal y adaptaciones hormonales en la desnutrición proteico-calórica infantil*

ADALBERTO PARRA-COVARRUBIAS†

Se estudiaron diez lactantes marásmicos y ocho preescolares con kwashiorkor, para analizar las interrelaciones entre la ingestión y el gasto calórico, el metabolismo energético y los cambios plasmáticos de ciertas hormonas.

Los lactantes marásmicos, a su ingreso al hospital, mostraron: glucemia y depuración plasmática de la glucosa (K_tG) en el límite inferior de lo normal; discreta elevación de los ácidos grasos no esterificados plasmáticos (AGNE); elevación subnormal y tardía de la insulina, en respuesta a la arginina o la glucosa; niveles de hormona de crecimiento (HGH) normales, con respuesta normal a la arginina e hiperglucemia; niveles de tiroxina (T_4) e índice de tiroxina libre (IT_4L) en el límite superior de lo normal, con tirotrófina (TSH) normal; disminución acentuada de fosfocreatina (CP), adenosin-trifosfato (ATP) y glucógeno musculares; excreción diaria de adrenalina urinaria tres a cuatro veces menor que la de noradrenalina. Los preescolares con kwashiorkor exhibieron: glucemia normal; disminución en la K_tG ; AGNE muy elevados; nula elevación en los niveles de insulina en respuesta a la arginina o glucosa; HGH muy elevada, sin respuesta a la arginina y nula inhibición durante la hiperglucemia; niveles de T_4 en el límite inferior de lo normal, con IT_4L y TSH normales; moderada disminución en CP, ATP y glucógeno musculares; excreción diaria de adrenalina urinaria muy similar a la de noradrenalina.

Los datos anteriores sugieren que: 1) No obstante ciertas similitudes antropométricas entre marasmo y kwashiorkor, existen francas diferencias metabólicas y hormonales; 2) estos cambios fisiológicos representan mecanismos de adaptación para proteger al organismo contra la desnutrición; 3) estos cambios adaptativos parecen formar parte de un mecanismo homeostático, encaminado a proteger el metabolismo del sistema nervioso central mediante la modulación de la mezcla de sustratos metabólicos liberados a los tejidos periféricos, para satisfacer los requerimientos energéticos y asegurar la supervivencia.

Estudios previos han descrito cambios en el consumo de oxígeno,¹⁻³ en la composición corporal,⁴⁻⁶ así como ciertas alteraciones hormonales,⁷⁻¹⁰ en niños

con desnutrición proteico-calórica. Si bien la importancia de dichas contribuciones es indudable, un número muy reducido de estos trabajos permite al clínico evaluar correctamente la importancia relativa, así como las interacciones de estos factores en el niño desnutrido. Aún más, las discrepancias aparentes en los resultados obtenidos en estos estudios, pueden deberse a diferencias en el material clínico estudiado, en la metodología o bien, en la forma de expresar

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 8 de marzo de 1978.

† Académico numerario. Sección de Hormonas Proteicas, División de Biología de la Reproducción, Unidad de Investigación Científica, Centro Médico Nacional. Subjefatura de Investigación Básica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

los resultados.

El presente trabajo se inició en 1973, con el fin de intentar entender lo mejor posible, la interrelación existente entre la ingestión y el gasto calórico, ciertos aspectos del metabolismo energético corporal y del músculo y entre los niveles plasmáticos de aquellas hormonas involucradas en la modulación del metabolismo energético, en niños con desnutrición proteico-calórica en sus dos tipos clásicos: marasmo y kwashiorkor.

Materiai y métodos

I. Pacientes

Todos los pacientes fueron estudiados en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México.

a). *Lactantes marásmicos*. Este grupo estuvo constituido por diez individuos del sexo masculino, con edades entre 2.5 y 9 meses, con desnutrición de tercer grado. Todos los pacientes exhibían gran hipotrofia muscular, con pérdida importante del tejido graso subcutáneo; en ninguno se observaron las lesiones mucocutáneas características del kwashiorkor. El promedio de peso corporal fue de 73.7 por ciento del ideal para la talla y de 50.8 por ciento del esperado para su edad cronológica, según los patrones establecidos para la población mexicana. La concentración sérica de proteínas totales y de albúmina fue normal. Al ingreso al hospital, la ingestión calórica promedio fue de 155 kilocalorías/kilogramo de peso corporal/día (Kcal./Kg./d.) y el ingreso proteico, de 4.4 g./Kg./día. La cantidad de alimento ingerido fue aumentando durante el estudio, según el apetito del paciente, de manera que al final del estudio, el ingreso calórico promedio fue de 240 Kcal./Kg./d. y el proteico, de 7.4 g./Kg./día. Una descripción mas detallada de los datos clínicos de estos pacientes ha sido publicada previamente.¹¹

b). *Preescolares con kwashiorkor*. Este grupo estuvo formado por cinco niños y tres niñas, con edades entre 15.1 y 28.5 meses, y un grado avanzado de desnutrición proteico-calórica. Su peso corporal, así como su talla eran muy inferiores a la percentila 3, de acuerdo edema, cambios en el cabello y lesiones carenciales a los patrones mexicanos. En todos los niños existían típicas, tanto en la piel como en las mucosas y en todos, se observó un grado moderado de hipotrofia muscular. El peso corporal en promedio fue de 72 por ciento del ideal para la estatura y de 53 por ciento del ideal para la edad cronológica. Las seroproteínas fueron inferiores a 5.0 g./dl. y la albúmina sérica, inferior a 2.5 g./dl., en todos los casos. Al inicio del estudio, el ingreso calórico en promedio fue de 83

Kcal./Kg./d. y el proteico, de 2.8 g./Kg./d., en tanto que al final del estudio, los pacientes estaban ingiriendo un promedio de 135 Kcal./Kg./d. y 4.1 g. de proteína/Kg./día.

II. Programa de estudio

El primer estudio (estudio de admisión) fue realizado en ambos grupos durante las primeras 24 a 48 horas después de su ingreso al hospital. El segundo estudio (estudio de recuperación) se efectuó cuando los lactantes marásmicos y los preescolares con kwashiorkor adquirieron un peso, respecto a la estatura, igual o superior a 90 por ciento del normal. En cada ocasión los estudios se realizaron de igual manera en ambos grupos, conforme al diseño que se describe a continuación.

La noche anterior al primer día del estudio, se colocó un catéter de polietileno en la vena femoral superficial y se conservó permeable mediante la infusión lenta de una solución de cloruro de sodio al 0.85 por ciento. Este procedimiento se realizó con el fin de obtener muestras de sangre durante las diferentes pruebas y evitar punciones venosas repetidas.

Día 1. Después de ayuno nocturno de ocho horas, se practicó una biopsia percutánea del músculo cuadriceps según la técnica de Nichols. La biopsia de músculo se pesó inmediatamente y se congeló en nitrógeno líquido. En cada muestra se cuantificaron glucógeno, adenosin-trifosfato (ATP) y fosfocreatina (CP). Estas tres cuantificaciones se efectuaron el mismo día en que se obtuvo la biopsia de músculo. Una hora después, se efectuó una curva de tolerancia endovenosa al monoclóruo de L-arginina (0.5 g./Kg.). Dicho aminoácido se trasfundió, de manera constante, durante un periodo de 30 minutos a través del catéter de polietileno. Se recabaron muestras de sangre heparinizada en los siguientes tiempos: -15, 0, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos (eliminando los primeros 0.2 ml. de sangre para evitar errores de dilución). Las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente después de haberse obtenido y el plasma se separó y congeló a -20°C para su análisis ulterior. En cada muestra de plasma se practicaron las siguientes cuantificaciones, por duplicado: glucosa, ácidos grasos no esterificados (AGNE), insulina y hormona de crecimiento (HGH).

Día 2: Después de un ayuno nocturno de ocho horas, se obtuvo una muestra de sangre venosa por medio del catéter de polietileno y se cuantificaron la hormona estimulante del tiroides plasmática (TSH), la capacidad de unión sérica para triyodotironina (T_3U) y los niveles séricos de tiroxina (T_4), para calcular posteriormente el índice de tiroxina libre (IT_4L). Obtenida la muestra inicial de sangre se de-

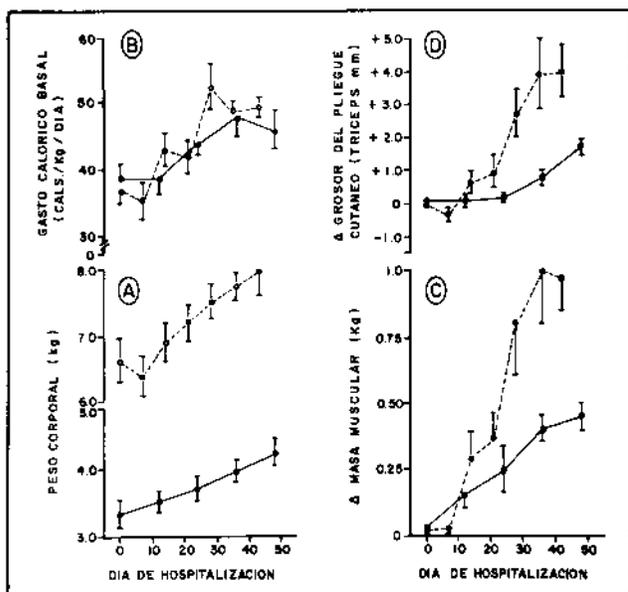


Figura 1. Cambios en el peso corporal, gasto calórico basal y composición corporal en lactantes marásmicos (●—●) y en preescolares con kwashiorkor (○---○). Los valores representan promedio \pm error estándar.

terminó la curva de tolerancia endovenosa a la glucosa (1.0 g. de glucosa/Kg.), obteniéndose muestras de sangre en los tiempos siguientes: — 15, 0, 5, 10, 20, 30, 45 y 60 minutos, que fueron procesadas en la forma indicada en el párrafo anterior para efectuar las mediciones ya enunciadas. Se calculó la tasa de depuración de la glucosa plasmática (K_1G).

Además, se obtuvieron los siguientes datos: a). La excreción diaria de creatinina se analizó tres veces por semana y se calcularon el índice creatinina-talla y la masa muscular. b). Después de un ayuno nocturno de ocho horas se determinaron el consumo de oxígeno y la producción de CO_2 tres veces por semana, mediante un diaferómetro Noyons. c). La excreción diaria de dopamina, noradrenalina y adrenalina urinarias se determinó en dos días consecutivos, tanto en el estudio de ingreso, como en el de recuperación. Se puso especial cuidado en eliminar todos los alimentos y medicamentos capaces de afectar la excreción de dichas catecolaminas. d). Al ingreso y en la recuperación, se hicieron determinaciones de agua corporal total (ACT), espacio extracelular (EEC) y espacio intracelular (EIC). e). Semanalmente, se registraron el peso corporal, la talla, el grosor del pliegue cutáneo del tríceps y del bíceps, así como la circunferencia en la parte media del brazo derecho. Los métodos usados para cada una de las cuantificaciones mencionadas, así como los métodos estadísticos utilizados, han sido publicados previamente.¹¹⁻¹⁴

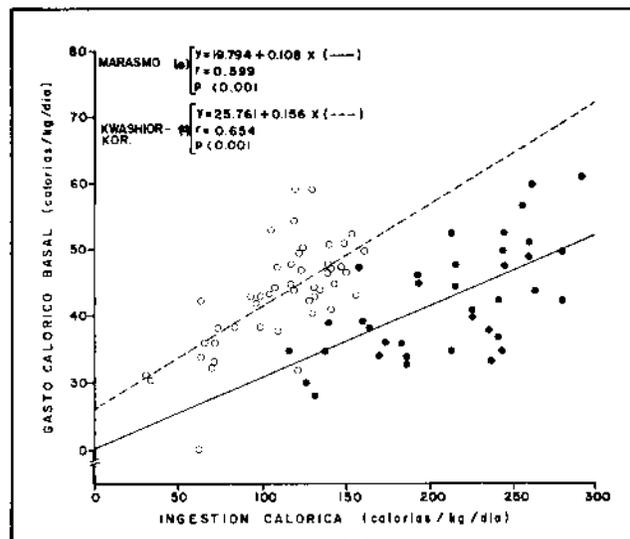


Figura 2. Correlación entre la ingestión calórica y el gasto calórico basal expresados por unidad de peso corporal en lactantes marásmicos (●) y en preescolares con kwashiorkor (○).

Resultados

Peso corporal y gasto calórico basal (fig. 1)

En ambos grupos se observó aumento significativo en el peso corporal durante el estudio, si se hace caso omiso de la disminución inicial en el peso corporal de los preescolares con kwashiorkor (pérdida de edema). En el grupo marásmico, el gasto calórico basal al ingreso fue de 38.5 ± 2.7 Kcal./Kg./d. y aumentó a un máximo de 48.0 ± 3.3 Kcal./Kg./d. en el día 36 del estudio ($p < 0.05$), sin que se observaran cambios significativos posteriores. Un fenómeno similar se observó en relación con la masa muscular. Sin embargo, los incrementos mayores en el grosor de los pliegues cutáneos fueron observados después del día 36.

En el grupo con kwashiorkor, el gasto calórico basal al ingreso al estudio fue de 36.9 ± 9.9 Kcal./Kg./d (edema aún presente), observándose una tendencia general a aumentar hasta un máximo de 52.5 ± 3.5 Kcal./Kg./d. en el día 28 del estudio ($p < 0.025$). Cuando el gasto calórico basal observado al ingreso fue expresado por unidad de peso seco, el valor obtenido fue de 44.6 Kcal./Kg./d., significativamente superior a la cifra observada en los lactantes marásmicos al ingreso ($p < 0.025$). En el grupo con kwashiorkor, la masa muscular y el grosor de los pliegues cutáneos aumentaron simultáneamente a partir del día 14 del estudio.

En ambos grupos, se observó correlación lineal significativa entre la ingestión calórica diaria y el gasto calórico basal diario. Desde el punto de vista

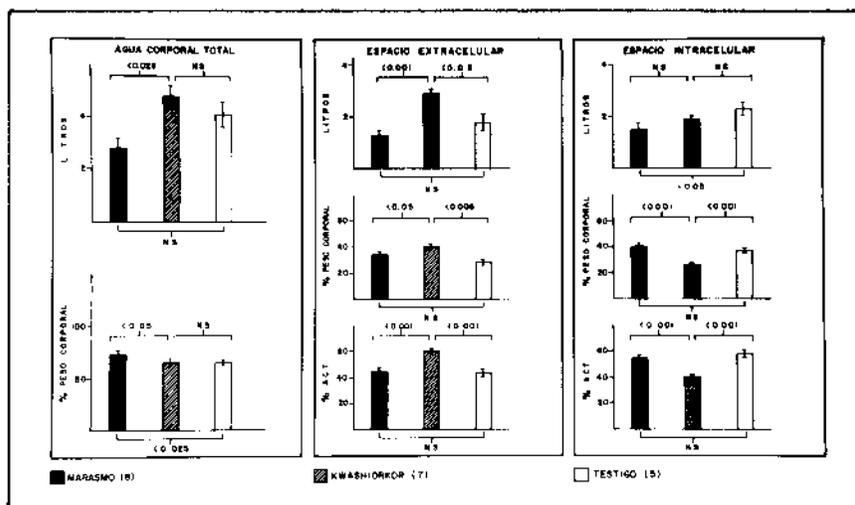


Figura 3. Composición corporal en lactantes marásmicos, preescolares con kwashiorkor y un grupo testigo, durante el estudio realizado al ingreso. Los valores representan promedio \pm error estándar.

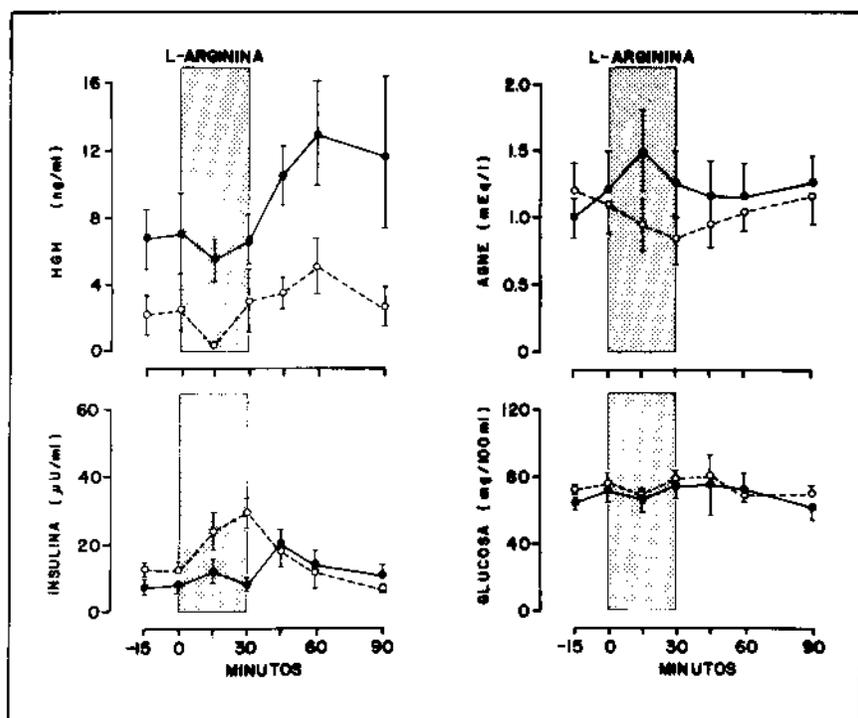


Figura 4. Curva de tolerancia al monocloruro de L-arginina endovenosa en lactantes marásmicos, a su ingreso al estudio (\bullet — \bullet) y durante el estudio de recuperación (o---o). Los valores representan promedio \pm error estándar.

estadístico, ambas pendientes fueron paralelas, pero significativamente diferentes ($p < 0.05$) (fig. 2).

Composición corporal (fig. 3)

El agua corporal total, expresada en por ciento del peso corporal, se vio discretamente elevada en los lactantes marásmicos y fue normal en el grupo con kwashiorkor, en comparación con el grupo testigo.

El espacio extracelular, indicado como por ciento del peso corporal o del agua corporal total, fue normal en el grupo marásmico y se encontró aumentado en el grupo con kwashiorkor, en relación con el grupo testigo.

Por el contrario, el espacio intracelular, expresado en términos de por ciento del peso corporal o del agua corporal total, fue normal en el grupo marásmico y se encontró disminuido en el grupo con kwashiorkor, comparado con el grupo testigo.

Curva de tolerancia endovenosa a la L-arginina (fig. 4)

Al ingreso, en el grupo marásmico el valor basal promedio de HGH fue de 6.5 ng./ml. y aumentó significativamente a 13.2 ng./ml. ($p < 0.05$), en respuesta al estímulo. La concentración plasmática de insulina mostró un aumento subnormal y tardío en

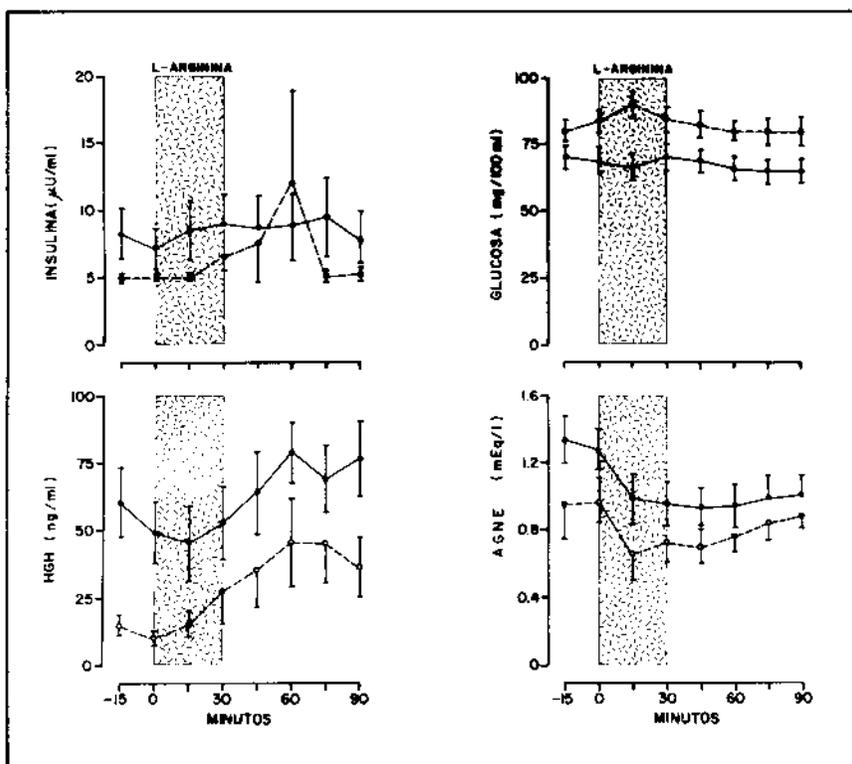


Figura 5. Curva de tolerancia al monocloruro de L-arginina endovenosa en preescolares con kwashiorkor, durante su ingreso al estudio (●—●) y durante su recuperación (○---○). Los valores representan promedio \pm error estándar.

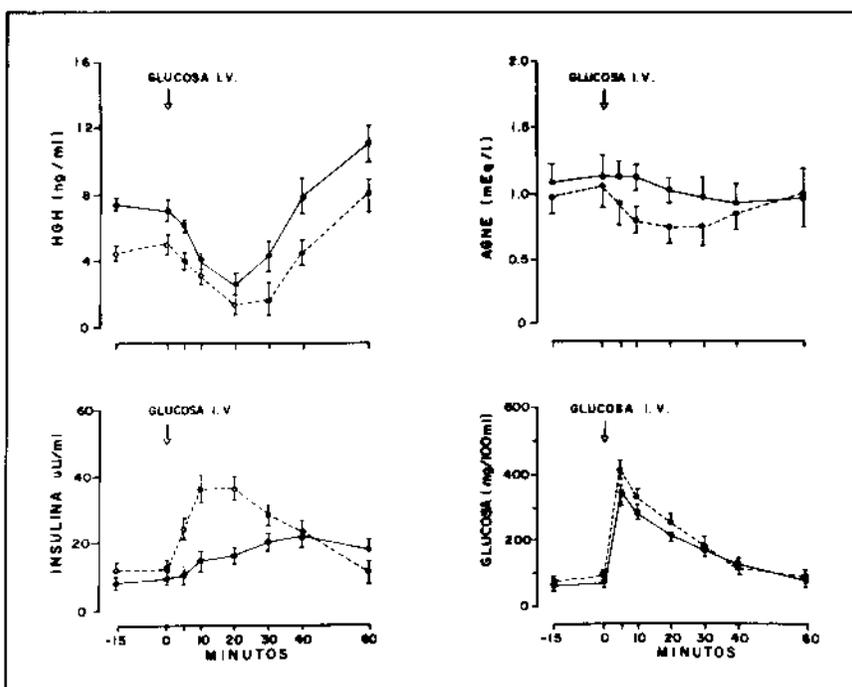


Figura 6. Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa en lactantes marásmicos, durante su ingreso al estudio (●—●) y durante su recuperación (○---○). Los valores representan promedio \pm error estándar.

respuesta a la arginina, alcanzando valores máximos a los 60 minutos, simultáneamente con los valores máximos de HGH. En el estudio realizado durante la recuperación de estos niños, la concentración de HGH disminuyó significativamente ($p < 0.05$ a $p < 0.005$) y la respuesta de la insulina fue cuantitativamente

mayor, alcanzando cifras máximas entre los 15 y 30 minutos de la prueba ($p < 0.05$ a $p < 0.025$). No obstante estos cambios significativos, las concentraciones plasmáticas de glucosa y AGNE fueron similares en ambos estudios, si bien las de AGNE exhibieron tendencia a disminuir, durante la parte inicial

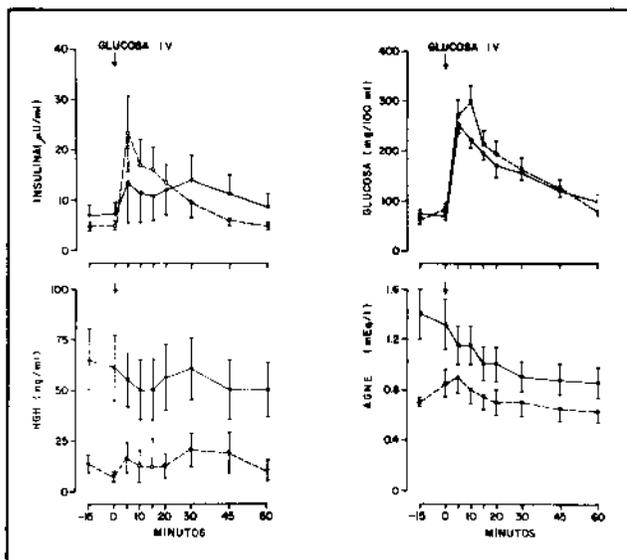


Figura 7. Curva de tolerancia a la glucosa endovenosa en preescolares con kwashiorkor, a su ingreso al estudio (●—●) y durante su recuperación (○ - - ○). Los valores representan promedio \pm error estándar.

del estudio de recuperación, coincidiendo con los niveles máximos de insulina.

En el grupo con kwashiorkor (fig. 5), la concentración basal promedio de HGH fue de 60 ng./ml. y no se demostró una respuesta clara durante la prueba. Durante el estudio de recuperación, se observó no sólo disminución general de HGH ($p < 0.05$ a $p < 0.025$), sino también aumento significativo en respuesta al estímulo. Por otra parte, los niveles plasmáticos basales de insulina no se modificaron en respuesta a la L-arginina durante el estudio inicial, en tanto que durante la recuperación sí se observó respuesta, si bien esta fue subnormal y tardía. En general, sólo se observaron pequeñas diferencias en la concentración de glucosa y AGNE entre los dos estudios, si bien estos últimos disminuyeron significativamente ($p < 0.05$) en el estudio de recuperación.

Curva de tolerancia endovenosa a la glucosa

Los datos sobresalientes en el grupo marásmico, durante el estudio realizado al ingreso, fueron una inhibición normal de la concentración plasmática de HGH durante la fase hiperglucémica de la prueba, coincidiendo con respuesta subnormal y tardía en la de insulina. En el estudio de recuperación se observó descenso de HGH plasmática ($p < 0.05$) e inhibición normal en respuesta a la hiperglucemia. Sin embargo, la respuesta de la insulina, fue cuantitativamente superior a la observada en el estudio inicial, apreciándose valores máximos de insulina plasmática entre los

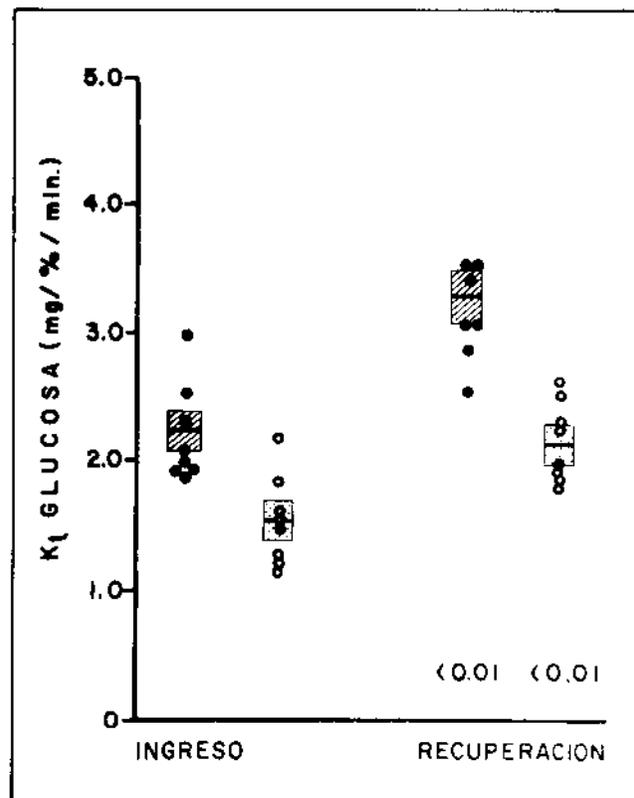


Figura 8. Velocidad de depuración plasmática de la glucosa (K_t) en lactantes marásmicos (●) y en preescolares con kwashiorkor (○). Los valores representan el promedio \pm error estándar.

10 y 20 minutos de la prueba ($p < 0.025$). Nuevamente, las diferencias en las concentraciones de glucosa y AGNE fueron mínimas, al comparar los estudios de ingreso y de recuperación (fig. 6).

En el estudio de ingreso al grupo con kwashiorkor, la HGH nuevamente se encontró muy elevada y no se observó inhibición durante la hiperglucemia. Además, no hubo respuesta clara de insulina en respuesta al estímulo. En el estudio de recuperación, la concentración de HGH descendió considerablemente ($p < 0.025$) y no se observó supresión en el grupo total. Esto se debió a gran variabilidad individual, ya que al analizarse cada uno de los pacientes, se observó que en seis casos la inhibición fue normal, si bien ocurrió después de los primeros 30 minutos de la prueba. Por otra parte, en este segundo estudio sí se observó respuesta en la concentración de insulina, aunque subnormal (fig. 7).

Al ingreso, la tasa de depuración plasmática de la glucosa (K_tG) (fig. 8) en el grupo marásmico, fue de 2.27 ± 0.13 mg./por ciento/minuto y de 3.30 ± 0.18 mg./por ciento/min. en el estudio de recuperación ($p < 0.01$). En el grupo con kwashiorkor,

Cuadro 1 Pruebas tiroideas en niños con desnutrición proteico-calórica
(Promedio \pm error estándar)

<i>in vitro</i>	Grupo	Ingreso	Recuperación	p
Captación de T ₃	Marasmo	0.84 \pm 0.06	0.65 \pm 0.04	< 0.025
	Kwashiorkor	1.26 \pm 0.05	0.98 \pm 0.03	< 0.01
Tiroxina sérica (μ g./dl.)	Marasmo	10.3 \pm 1.2	7.1 \pm 0.6	< 0.05
	Kwashiorkor	5.4 \pm 0.4	6.2 \pm 0.4	NS*
Índice de tiroxina libre	Marasmo	8.8 \pm 1.2	4.8 \pm 0.5	< 0.01
	Kwashiorkor	2.0 \pm 0.4	2.5 \pm 0.7	NS
Tirotrófina sérica (μ U/ml. hTSH 68/38)	Marasmo	6.7 \pm 0.5	6.1 \pm 0.6	NS
	Kwashiorkor	2.7 \pm 0.5	2.9 \pm 0.6	NS

* NS : Diferencia no significativa

al ingreso el valor fue de 1.5 ± 0.1 mg./por ciento/min. y de 2.2 ± 0.3 mg./por ciento/min. durante el estudio de recuperación ($p < 0.01$). Estos valores fueron significativamente diferentes entre los dos grupos, tanto en el estudio de ingreso como en el de recuperación ($p < 0.05$).

En el grupo con kwashiorkor, se observó correlación lineal negativa entre los niveles plasmáticos basales de AGNE y la velocidad de depuración plasmática de la glucosa, tanto en el estudio de ingreso como en el de recuperación (fig. 9). Tal correlación no se observó en el grupo marásmico.

Pruebas tiroideas (cuadro 1)

En el grupo marásmico, los valores de captación de T₃U, de tiroxina sérica y del índice de tiroxina libre fueron significativamente superiores en el estudio de ingreso que en el estudio de recuperación ($p < 0.05$ a $p < 0.01$). La concentración sérica de tirotrófina fue similar en ambos estudios, dentro de límites normales.

En el grupo con kwashiorkor, los valores de captación de T₃U fueron más elevados en el estudio de ingreso que en el de recuperación ($p < 0.01$) y la concentración sérica de tiroxina fue menor en el primer estudio que en el segundo, si bien dicha diferencia no alcanzó un nivel de significancia estadística. Estos cambios reflejan la disminución de proteínas totales y de albúmina observada al ingreso, toda vez que el índice de tiroxina libre fue similar en ambos estudios. Aún más, la tirotrófina estuvo dentro de límites normales y no se observaron diferencias significativas, entre los valores observados en ambos estudios.

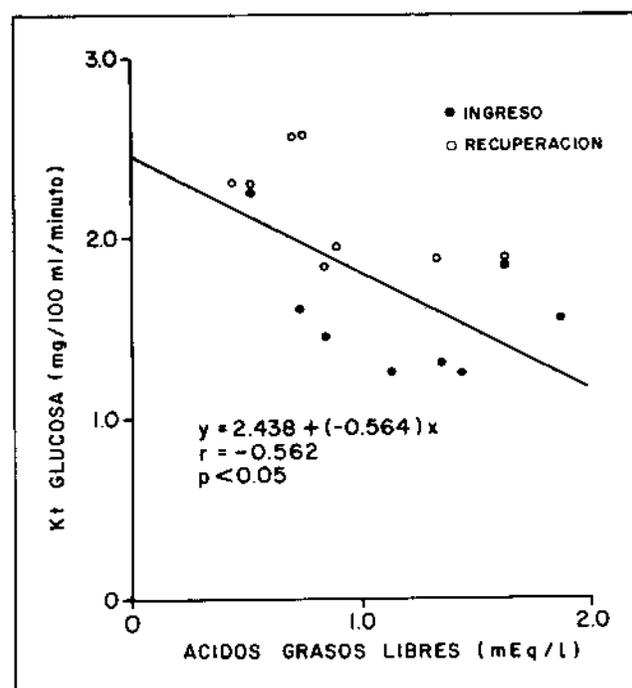


Figura 9. Correlación entre los niveles basales de ácidos grasos libres y la velocidad de depuración plasmática de la glucosa (Kt) en preescolares con kwashiorkor, tanto a su ingreso al estudio (●) como en la recuperación (○).

Composición del músculo (cuadro 2)

En el grupo marásmico, las concentraciones de fosfocreatina, adenosin-trifosfato y glucógeno fueron significativamente menores al ingreso, que en el estudio de recuperación ($p < 0.025$).

En el grupo con kwashiorkor se observó el mismo fenómeno; sin embargo, la diferencia en las concen-

Cuadro 2 Concentraciones musculares en niños con desnutrición proteico-calórica (Promedio \pm error estándar)

	Grupo	Ingreso	Recuperación	p
Fosfocreatina (mM/100 g.t.s.s.g.)*	Marasmo	1.4 \pm 0.2	2.4 \pm 0.2	< 0.025
	Kwashiorkor	2.9 \pm 0.5	4.4 \pm 1.1	NS §
Adenosin-trifosfato (mM/100 g.t.s.s.g.)*	Marasmo	1.1 \pm 0.1	1.9 \pm 0.2	< 0.025
	Kwashiorkor	3.6 \pm 0.8	5.2 \pm 1.2	NS §
Glucógeno (g./100 g.t.h.s.g.)‡	Marasmo	5.6 \pm 1.4	13.1 \pm 2.7	< 0.025
	Kwashiorkor	1.6 \pm 0.5	4.1 \pm 0.5	< 0.001

* g.t.s.s.g.: gramos de tejido seco sin grasa

‡ g.t.h.s.g.: gramos de tejido húmedo sin grasa

§ NS: Diferencia no significativa

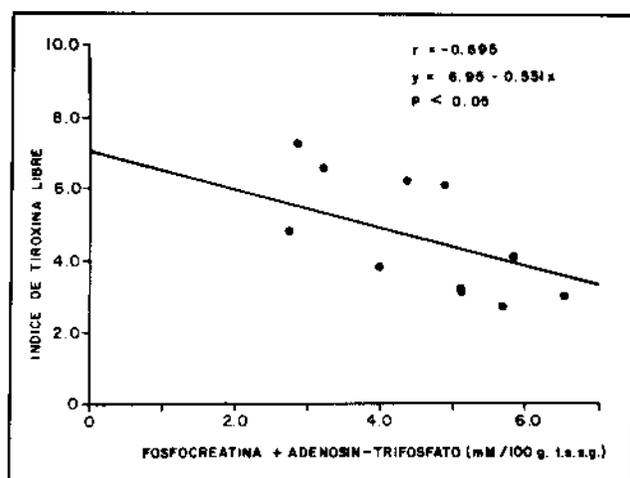


Figura 10. Correlación entre la suma de las concentraciones de fosfocreatina y adenosin-trifosfato de músculo y el índice de tiroxina libre, en lactantes marásmicos durante el estudio de recuperación.

traciones de glucógeno fue la única que alcanzó una significancia estadística ($p < 0.001$). No obstante lo anterior, las concentraciones de fosfocreatina y adenosin-trifosfato mostraron clara tendencia a aumentar en el estudio de recuperación.

Es necesario subrayar que en ambos estudios, las concentraciones de fosfocreatina y adenosin-trifosfato fueron inferiores en el grupo marásmico que en el grupo con kwashiorkor ($p < 0.05$). Lo contrario se observó en relación a la concentración de glucógeno ($p < 0.05$).

En el grupo marásmico se observó correlación lineal significativa ($r = 0.667$, $p < 0.005$) entre las concentraciones musculares de fosfocreatina y ade-

nosin-trifosfato, tanto en el estudio de ingreso como en el de recuperación. Consecuentemente, se sumaron ambos parámetros como una medida de las reservas endógenas de compuestos de alta energía. Durante la recuperación nutricional de los lactantes marásmicos, se pudo observar correlación lineal negativa entre la suma de fosfocreatina y adenosin-trifosfato y el índice de tiroxina libre (fig. 10), así como correlación lineal positiva, entre el ingreso calórico y la suma de fosfocreatina y adenosin-trifosfato musculares (fig. 11).

Catecolaminas urinarias (cuadro 3)

En el grupo marásmico, la excreción diaria de dopamina urinaria fue muy reducida e inferior a los valores observados durante la recuperación ($p < 0.01$). Por el contrario, en el grupo con kwashiorkor la excreción diaria de dopamina fue similar a la observada en el grupo testigo, apreciándose aumento muy importante en la recuperación ($p < 0.005$). La excreción urinaria de catecolaminas totales en el grupo marásmico y en el grupo con kwashiorkor fue similar a la observada en el grupo testigo. Sin embargo, en los lactantes marásmicos (al igual que en los lactantes del grupo testigo) la excreción urinaria de adrenalina fue, proporcionalmente hablando, cuatro a cinco veces menor que la excreción de noradrenalina. Esto se pone de manifiesto al observar que la relación adrenalina/noradrenalina en el grupo testigo fue de 0.18 y en el grupo marásmico, de 0.24. Por el contrario, en los preescolares con kwashiorkor, la excreción urinaria de adrenalina y noradrenalina fue, también proporcionalmente, muy similar, como se pone de manifiesto por la razón adrenalina/noradrenalina de 0.88. Durante la recuperación nutricional, la relación adrenalina/noradrenalina en el grupo marásmico fue

Cuadro 3 Excreción diaria de catecolaminas urinarias
(Promedio \pm error estándar)

	Grupo	Ingreso	Recuperación	p
Dopamina ($\mu\text{g.}/\text{M}^2/24$ hrs)	Testigo (8)	127.6 \pm 13.4	—	—
	Marasmo (10)	54.5 \pm 3.8	107.3 \pm 18.4	< 0.01
	Kwashiorkor (6)	111.1 \pm 28.9	484.2 \pm 57.6	< 0.005
Adrenalina ($\mu\text{g.}/\text{M}^2/24$ hrs)	Testigo	6.3 \pm 0.8	—	—
	Marasmo	9.0 \pm 0.9	16.9 \pm 3.3	< 0.05
	Kwashiorkor	14.3 \pm 1.9	10.9 \pm 0.7	< 0.05
Noradrenalina ($\mu\text{g.}/\text{M}^2/24$ hrs)	Testigo	38.9 \pm 6.4	—	—
	Marasmo	30.7 \pm 5.9	41.8 \pm 6.7	NS**
	Kwashiorkor	17.9 \pm 3.4	32.9 \pm 5.6	< 0.05
Relación A/NA*	Testigo	0.18 \pm 0.04	—	—
	Marasmo	0.24 \pm 0.03	0.29 \pm 0.03	NS
	Kwashiorkor	0.88 \pm 0.10	0.38 \pm 0.05	< 0.005

* A: adrenalina; NA: noradrenalina

** NS: Diferencia no significativa

similar a la observada en el estudio inicial, pero en el grupo con kwashiorkor se redujo de manera significativa ($p < 0.005$), siendo su valor similar al del grupo marásmico durante la recuperación.

Finalmente, en el grupo marásmico se observó correlación lineal significativa entre la excreción urinaria de noradrenalina y el consumo de oxígeno (fig. 12) la que no prevaleció para adrenalina o en el grupo con kwashiorkor.

Discusión

Conviene analizar los resultados presentados bajo el concepto de la teoría general de sistemas aplicados.¹⁵ Estos resultados ofrecen una base para analizar el grado de la reacción fisiológica a la desnutrición, al igual que para determinar el grado de adaptación del organismo al *stress* específico de la desnutrición. En este sentido, podemos considerar al lactante marásmico como un ejemplo de *stress* crónico y al preescolar con kwashiorkor, como un ejemplo de *stress* agudo.

Resulta claro que en estos niños desnutridos, la disminución en el gasto calórico basal observada al ingreso no es reflejo de las necesidades energéticas de su recuperación nutricional, sino más bien el resultado final del ajuste metabólico a la desnutrición. Mientras más prolongado sea el periodo de deprivación calórica (marasmo), menor será el gasto calórico, con lo que quizás se asegure la supervivencia.¹⁶ Esta hipótesis queda apoyada en la estrecha correlación entre el ingreso calórico y el gasto calórico basal, expresados

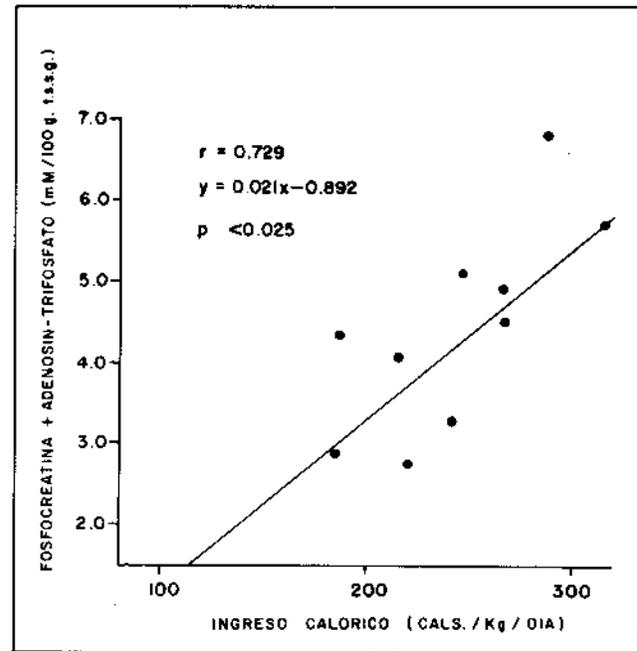


Figura 11. Correlación entre el ingreso calórico diario, expresado por unidad de peso corporal y la suma de las concentraciones de fosfocreatina y adenosin-trifosfato, en el músculo de lactantes marásmicos, durante el estudio de recuperación.

por unidad de peso corporal, que se observó en los pacientes a lo largo de todo el estudio. Los incrementos en la masa muscular y en el grosor de pliegues cutáneos sugieren que durante la recuperación, los

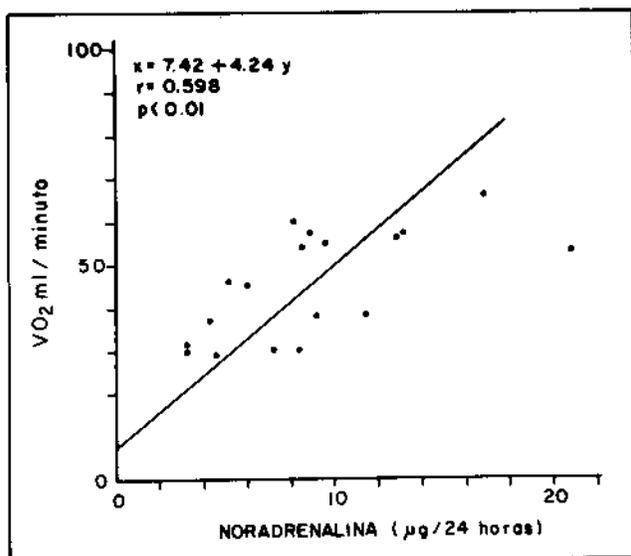


Figura 12. Correlación entre la excreción urinaria diaria de noradrenalina y el consumo de oxígeno en lactantes marásmicos.

lactantes marásmicos restauran primero sus tejidos metabólicamente activos y en etapas posteriores, empiezan a acumular grasa. En cambio, ya que en el preescolar con kwashiorkor la atrofia muscular no es tan marcada como en el lactante marásmico, los depósitos tisulares de proteína y grasa se recuperan simultáneamente.

Las adaptaciones metabólicas y hormonales en los lactantes marásmicos al ingreso, pueden resumirse de la siguiente forma: niveles plasmáticos de glucosa y depuración plasmática de la glucosa en el límite inferior de lo normal; discreta elevación de la concentración de AGNE; respuesta subnormal y tardía de la insulina durante estimulación endovenosa con arginina o glucosa; títulos plasmáticos normales de HGH, que responden normalmente al estímulo con arginina y que se inhiben normalmente durante la administración endovenosa de glucosa; y tiroxina e índice de tiroxina libre en el límite superior de lo normal. Por otra parte, dichas adaptaciones en el preescolar con kwashiorkor fueron: niveles normales de glucosa plasmática; disminución en la depuración plasmática de la glucosa; de los AGNE; ausencia de respuesta de insulina durante la administración endovenosa de arginina o glucosa; concentraciones plasmáticas muy elevadas de HGH, que no aumentaron durante la infusión de arginina y no se inhibieron durante la hiperglucemia; niveles de tiroxina sérica en el límite inferior de lo normal (debido a la hipoalbuminemia), con índice de tiroxina libre dentro de límites normales.

Es probable que los cambios en insulina y HGH

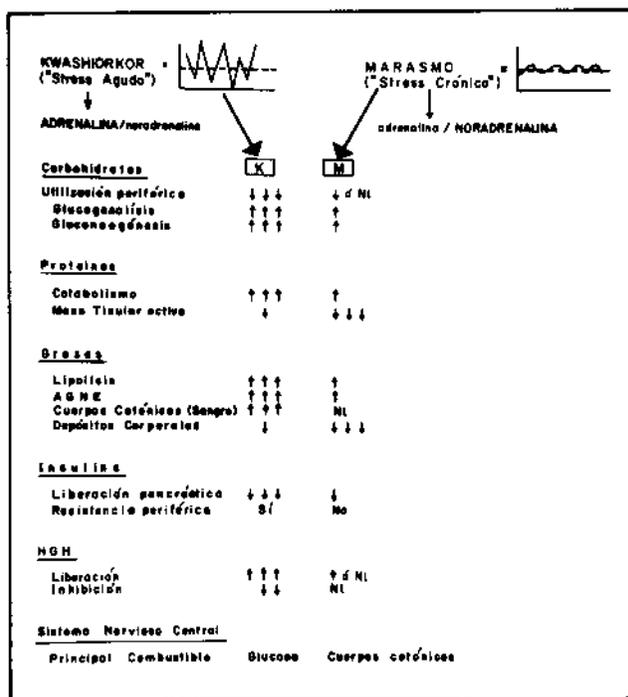


Figura 13. Resumen de las adaptaciones metabólicas y hormonales más importantes en lactantes marásmicos y en preescolares con kwashiorkor (para su explicación, ver texto de la discusión).

juegan un papel importante, como respuesta adaptativa que asegura la disponibilidad constante de sustratos energéticos a los tejidos periféricos, a través de una lipólisis continua, así como al sistema nervioso central (fundamentalmente, a través de gluconeogénesis y la disponibilidad de cuerpos cetónicos).¹⁷⁻²⁰

No obstante que estudios anteriores habían sugerido la presencia de un grado moderado de hipotiroidismo en niños desnutridos,¹⁰⁻²¹ datos recientes han demostrado, en forma inequívoca, que en estos niños no existe deficiencia de tiroxina libre plasmática o anomalías en los niveles séricos de tirotrófina.²² A este respecto, el análisis de los datos aquí presentados sugiere que en los lactantes marásmicos, o sea con desnutrición crónica, las fuentes endógenas de energía —identificados por las concentraciones musculares de creatinina fosfato y adenosín-trifosfato— se encuentran muy reducidas, coincidiendo con niveles séricos de hormonas tiroideas en el límite superior de lo normal. Esto probablemente representa un intento para aumentar la producción de dichos compuestos de alta energía en una forma útil, sin que haya necesidad de aumentar el consumo basal de oxígeno. Por otra parte, en el preescolar con kwashiorkor (desnutrición más o menos aguda), la disminución de las fuentes endógenas de energía es menos importante y

por lo tanto, no existe una necesidad fisiológica para aumentar la secreción de hormonas tiroideas. Esta relación tiene elementos que recuerdan un mecanismo de retroalimentación negativo.

¿Cuál pudiera ser el significado fisiológico de las diferencias entre marasmo y kwashiorkor, en las cantidades proporcionales de adrenalina y noradrenalina excretadas en la orina? En primer lugar, se debe considerar que: 1). El papel fisiológico de la adrenalina está limitado a su liberación pulsátil, relativamente poco frecuente, por la medula suprarrenal; en cambio la noradrenalina se secreta continuamente;²³ 2). La medula suprarrenal puede producir selectivamente adrenalina o noradrenalina, dependiendo del tipo y origen del estímulo, así como del "ambiente hormonal" del individuo;²⁴ 3). La actividad de la adrenalina y noradrenalina cambia constantemente, con el fin de modular el suministro de sustratos metabólicos a los tejidos periféricos, para satisfacer las necesidades energéticas en un momento fisiológico determinado.²⁵

Estudios previos han demostrado que la adrenalina posee un efecto más potente que la noradrenalina sobre la elevación de los niveles de glucosa sanguínea, lactato y cuerpos cetónicos;²⁶⁻³⁰ para aumentar la velocidad de la lipólisis, de la glucogenólisis hepática y de la gluconeogénesis;²⁸ para aumentar el catabolismo proteico;³⁰ para bloquear la liberación pancreática de insulina,²⁶⁻²⁹ y para estimular la liberación de hormona de crecimiento.³¹ Aún más, la magnitud de los cambios metabólicos inducidos por las catecolaminas depende, no solamente del tipo de la catecolamina que estimula, sino también del estado nutricional³² y del ambiente hormonal,³³ que prevalecen en ese momento, o sea, que todos estos hallazgos aportan evidencia indirecta de que en el lactante marásmico predomina la noradrenalina y en el preescolar con kwashiorkor, la adrenalina, en la regulación de sus adaptaciones metabólicas y hormonales. Estos cambios adaptativos en las hormonas estudiadas (cuando menos, parcialmente regulados a través del hipotálamo³⁴), parecen estar formando parte de un mecanismo homeostático muy importante, encaminado a proteger el metabolismo del sistema nervioso central mediante la modulación de la mezcla de sustratos metabólicos liberados a los tejidos periféricos, con el fin de satisfacer los requerimientos energéticos y asegurar la supervivencia.^{19,34}

Así pues, no obstante la existencia de ciertas similitudes antropométricas entre el lactante marásmico y el preescolar con kwashiorkor, existen francas diferencias entre ambos síndromes, desde el punto de vista metabólico y hormonal. Es posible que los cambios fisiológicos aquí descritos en los niños con desnutrición proteico-calórica, representen mecanismos de adaptación encaminados a proteger al organismo con-

tra los efectos de la desnutrición (fig. 13).

Quisiera terminar con las palabras de Pascal: "Yo encuentro tan imposible pretender conocer las partes sin el conocimiento del todo, como el pretender conocer el todo sin el conocimiento específico de cada una de las partes". Por lo mismo quiero hacer patente mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de estas investigaciones, con el deseo de que todos podamos entender las partes de nuestro ser y acaso así, comprender mejor el todo de nuestro ser.

El doctor Adalberto Parra Covarrubias se graduó como médico cirujano en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara, con la tesis "Excreción urinaria de ácido vanililmandélico en pacientes con hipertensión arterial esencial". Realizó su residencia en medicina interna en el Instituto Nacional de la Nutrición, donde llegó a ser jefe de residentes y obtuvo su preparación en endocrinología pediátrica en la Escuela de Medicina y en el laboratorio de Endocrinología del Hospital Johns Hopkins de Baltimore. A raíz de su regreso a México ha sido jefe de la Sección de Estudios Clínicos de la División de Nutrición y desde 1972, de la Sección de Hormonas Proteicas de la División de Biología de la Reproducción, en la Unidad de Investigación Científica del Centro Médico Nacional.

Es el doctor Parra uno de los promotores del uso de los modernos métodos de estudio de la función hormonal en el campo de la endocrinología pediátrica. Además de aplicar estas técnicas el estudio de algunos padecimientos endocrinos, le han servido también de instrumento para conocer los aspectos hormonales de la desnutrición avanzada. Sus contribuciones al campo son ya muy numerosas y su producción actual, de alta trascendencia.

La Academia Nacional de Medicina lo aceptó en la sección de Endocrinología de su Departamento de Medicina, el 20 de mayo de 1977.

REFERENCIAS

1. Montgomery, R.D.: *Changes in the basal metabolic rate of malnourished infants and their relation to body composition*. J. Clin. Invest. 41: 1653, 1962.
2. Mönckeberg, F.; Beas, F.; Horwitz, I.; Dabacens, A. y González, M.: *Oxygen consumption in infant malnutrition*. Pediatrics 33: 554, 1964.
3. Nichols, B.L.; Barnes, D.J.; Ashworth, A.; Alleyne, G.A.O.; Hazlewood, C.F. y Waterlow, J.C.: *Relationship between total body and muscle respiratory rates in infants with malnutrition*. Nature 217: 475, 1968.
4. Frenk, S.; Metcalf, J.; Gómez, F.; Ramos Galván, R.; Cravioto, J. y Antonowicz, I.: *Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. II. Composition of tissues*. Pediatrics 20: 105, 1957.
5. Nichols, B.L.; Alleyne, G.A.O.; Barnes, D.F. y Hazlewood, C.F.: *Relationship between muscle potassium and total body potassium in infants with malnutrition*. J. Pediat. 74: 49, 1969.

6. Cheek, D.B.; Hill, D.E.; Cordano, A. y Graham, G.G.: *Malnutrition in infancy: Changes in muscle and adipose tissue before and after rehabilitation*. *Pediatr. Res.* 4: 135, 1970.
7. Aballi, A.J.: *Disturbances of carbohydrate metabolism in infantile malnutrition*. *Rev. Cub. Pediatr.* 22: 509, 1950.
8. Hadden, D.R.: *Glucose, free fatty acids and insulin interrelations in kwashiorkor and marasmus*. *Lancet* 2: 589, 1967.
9. Pimstone, B.; Barbezat, G.; Hansen, J.D.L. y Murray, P.: *Growth hormone and protein-calorie malnutrition*. *Lancet* 2: 1333, 1967.
10. Milner, R.D.G.: *Endocrine adaptation to malnutrition*. *Nutr. Rev.* 30: 103, 1972.
11. Parra, A.; Garza, C.; Garza, Y.; Saravia, J.L.; Hazlewood, C.F. y Nichols, B.L.: *Changes in growth hormone, insulin and thyroxine values and in energy metabolism of marasmic infants*. *J. Pediat.* 82: 133, 1973.
12. Parra, A.; Klish, W.; Cuéllar, A.; Serrano, P.A.; García, G.; Argote, R. M.; Canseco, L. y Nichols, B.L.: *Energy metabolism and hormonal profile in children with edematous protein-calorie malnutrition*. *J. Pediat.* 87: 307, 1975.
13. Ramírez, A.; Fletes, L.; Mizrahi, L., y Parra, A.: *Daily urinary catecholamine profile in marasmus and kwashiorkor*. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31: 41, 1978.
14. Parra, A.; Argote, R.M.; García, G.; Cervantes, C. y Pérez Pastén, E.: *Cambios en la composición corporal en enanos hipopituitarios antes y durante el tratamiento con hormona de crecimiento humana (HGH)*. XVII Reunión Anual Soc. Mex. Nutr. Endocrinol. Acapulco, 1977. (Res.).
15. Van Gigch, J.P.: *Applied general systems theory*. Nueva York, Harper and Row Pub, 1974.
16. Lucas, A.R.: *On the meaning of laboratory values in anorexia nervosa*. *Mayo Clin. Proc.* 52: 748, 1977.
17. Cahill, G.F., Jr.: *Starvation in man*. *New Engl. J. Med.* 282: 668, 1970.
18. Owen, O.E.; Morgan, A.P.; Kemp, H.G.; Sullivan, J.M.; Herrera, M.G. y Cahill, G.E., Jr.: *Brain metabolism during fasting*. *J. Clin. Invest.* 46: 1589, 1967.
19. Goodner, C.J.; Tustison, W.A.; Davidson, M.B.; Chu, P.G. y Conway, M.J.: *Studies of substrate regulation in fasting I. Evidence for central regulation of lipolysis by plasma glucose mediated by the sympathetic nervous system*. *Diabetes* 16: 576, 1967.
20. Kirkeby, K.; Strömme, S.B.; Bjerkedal, I.; Hertenberg, L. y Refsum, H.E.: *Effects of prolonged, strenuous exercise on lipids and thyroxine in serum*. *Acta Med. Scand.* 202: 463, 1977.
21. El-Gholmy, A.; Ghaleb, H.; Khalifa, A.S.; Senna, A., y El-Akad, S.: *Studies on thyroid function in malnourished infants and children in Egypt*. *J. Trop. Med. Hyg.* 70: 74, 1967.
22. Graham, G.G.; Baertl, J.M.; Claeysen, G.; Suskind, R.; Greenberg, A.H.; Thompson, R.G. y Blizzard, R.M.: *Thyroid hormonal studies in normal and severely malnourished infants and small children*. *J. Pediat.* 83: 321, 1973.
23. Porte, D., Jr. y Williams, R.H.: *Inhibition of insulin release by norepinephrine in man*. *Science* 152: 1248, 1966.
24. Pohorecky, L.A. y Wurtman, R.J.: *Adrenocortical control of epinephrine synthesis*. *Pharmacol. Rev.* 23: 1, 1971.
25. Porte, D., Jr.: *Sympathetic regulation of insulin secretion. Its relation to diabetes mellitus*. *Arch. Intern. Med.* 123: 252, 1969.
26. Porte, D., Jr. y Williams, R.H.: *Inhibition of insulin release by norepinephrine in man*. *Science* 152: 1248, 1966.
27. Ginsburg, J. y Cobbold A.F.: *Adrenergic mechanism in man*. En: *Adrenergic mechanisms*. Wolstenholme G.E.J.W., y O'Connor, M. (Eds.) Ciba Foundation Symposium, Londres J. & A Churchill Ltd. 1960, p. 173.
28. Himms-Hagen, J.: *Effects of catecholamines in metabolism*. En: *Catecholamines*. Blaschko, H. y Muscholl, (Eds.). Berlín, Springer-Verlag, 1972, p. 363.
29. Porte, D., Jr.; Graber, A.L. Kuzuya, T. y Williams, R.H.: *The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man*. *J. Clin. Invest.* 45: 228, 1966.
30. Ellis, S.: *The metabolic effects of norepinephrine and related amines*. *Pharmacol. Rev.* 8: 485, 1965.
31. Blackard, W.G. y Heidingsfelder, S.A.: *Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion*. *J. Clin. Invest.* 47: 1407, 1968.
32. Leduc, J.: *Limitations of acclimation. Effects of starvation and clippage on the catecholamine response to cold exposure*. *Acta Physiol. Scand.* 531 supl. 183: 83, 1961.
33. Pohorecky, L.A. y Wurtman, R.J.: *Adrenocortical control of epinephrine synthesis*. *Pharmacol. Rev.* 23: 1, 1971.
34. Conway, M.J.; Goodner, C.J.; Werrbach, J.H. y Gale, C.G.: *Studies of substrate regulation in fasting. II. Effect of infusion of glucose into the carotid artery upon fasting lipolysis in baboon*. *J. Clin. Invest.* 48: 1349, 1969.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su profundo agradecimiento a las siguientes personas: del Hospital de Pediatría, dietista Lidia Canseco, doctores Alfredo Cuéllar, José Luis Saravia y León Mizrahi; del Instituto Nacional de Cardiología: doctor Pedro Serrano; del Baylor College of Medicine: doctores Buford L. Nichols, Cutberto Garza (residente) y William Klish (residente); de la Sección de Hormonas Protéicas. QFB Rosa María Argote, Guadalupe García y Adela Ramírez del Angel, téc. Carlos Cervantes y doctor Ladislao Fletes. Asimismo, el autor expresa su gratitud por la colaboración de los residentes, médicos y enfermeras Hospital de Pediatría, especialmente del personal del Servicio de Nutrición. El trabajo secretarial fue realizado por la señora María Cristina García.

CÉSAR CHAVARRÍA-BONEQUI*

Celebro que el cuerpo directivo de la Academia Nacional de Medicina, me haya encomendado el comentario al trabajo de ingreso del doctor Adalberto Parra. Por una parte, nuestra Corporación se enriquece al aceptar en su seno a una persona honesta, investigador distinguido y diligente trabajador; por otra, me unen al doctor Parra lazos de amistad desde hace muchos años.

En el trabajo que nos presenta, vierte una condensación de los esfuerzos que lo han ocupado largo tiempo: la comprensión del nuevo equilibrio que adopta el infortunado niño con desnutrición crónica profunda.

El doctor Parra sabe que una de las situaciones que ha conducido a problemas en la interpretación de los resultados de investigaciones similares ha sido la falta de uniformidad del material clínico. El trata de subsanar esta dificultad, clasificando a sus enfermos en afectados con marasmo o con kwashiorkor y estudiándolos dentro de las primeras 48 horas de estancia hospitalaria.

En los índices investigados, compara los datos de los enfermos al ingreso con los de los mismos niños cuando se encuentran en el proceso de recuperación. Así, confía que las variables sean mínimas, y que las diferencias puedan atribuirse al estado nutricional, tan diferente en ambas etapas. Sin embargo, cuando analiza sus resultados, por ejemplo en el caso de las hormonas tiroideas, nos habla de que se encuentran en los límites superiores o inferiores de lo normal, sin haberlos definido antes.

En otras facetas del estudio, como cuando se ocupa de agua total y de espacios intra o extracelulares, los relaciona

con los hallazgos en cinco testigos. Puesto que los marásimicos eran de menor edad que los de kwashiorkor, conveniría conocer la del grupo testigo.

Por otra parte, no me resulta fácil comprender la sugerencia del doctor Parra, de considerar como *stress* crónico el que opera en el lactante marásimico y *stress* agudo el de los casos de kwashiorkor. Aquéllos han vivido menos tiempo y éstos han estado desnutridos durante un periodo lo suficientemente prolongado como para que ninguno de ellos alcance la centila 3 para la estatura. Además, ¿cuál es el papel de las infecciones en los cambios metabólicos y hormonales? Es habitual que los niños desnutridos estén infectados cuando son llevados a las instituciones hospitalarias.

La gran cantidad de trabajo que significan los estudios del doctor Parra, requieren de amplia colaboración por parte de numerosas personas. Es mérito indiscutible el haberla obtenido de investigadores distinguidos. De esta manera se adquiere un panorama mucho más vasto que cuando se enfocan aspectos parciales de problema tan complejo.

No cabe duda que el doctor Parra satisfizo los objetivos que se trazó antes de emprender sus investigaciones, y que gracias a ellas ha logrado una mejor comprensión de los ajustes metabólicos y hormonales del niño profundamente desnutrido. Me agrada que haya interpretado sus resultados como la representación de mecanismos de adaptación, encaminados a proteger al organismo contra los efectos de la desnutrición, como literalmente lo expresa. Confío en que continuará su línea de trabajo tan fecunda, para prestigio de la ciencia mexicana.

Bienvenido al seno de la Academia Nacional de Medicina, doctor Adalberto Parra.

* Académico numerario. Hospital Infantil de México.