

## Experiencia y Resultados

Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí", Ciudad de La Habana

### ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DIARREICA PROLONGADA Y PARASITISMO

Dra. Leticia de la Caridad Christian López,<sup>1</sup> Lic. Maritza Santamaría Lafargue,<sup>2</sup> Dr. Félix Revilla Machado<sup>3</sup>  
y Dra. Lilian Díaz Fernández<sup>4</sup>

#### RESUMEN

---

Para valorar la relación entre la enfermedad diarreica prolongada, el parasitismo intestinal y las alteraciones del sistema inmune se realizó un estudio a 325 niños, entre 8 meses y 6 años de edad, de la Consulta de Inmunología, entre enero de 1993 y junio de 1997; a éstos se les efectuó cuantificación de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) (n:157), la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada con toxoide tetánico (n:60) y se midió el área tímica por ultrasonografía (n:108). De los pacientes con niveles bajos de inmunoglobulinas, el 77 % presentaba IgA deficiente. La prueba del toxoide tetánico demostró que el 85 % de los enfermos estudiados presentaban un déficit de inmunidad celular funcional y el 75 % del total de pacientes tenía área del timo disminuida y de ellos 42 (39 %) mostraban atrofia severa de este órgano. Esto nos permite concluir que el déficit de inmunidad celular en estos casos es predominante, lo que permitió el empleo de una inmunoterapia adecuada.

*Descriptores DeCS:* SERO GLOBULINAS/inmunol; TOXOIDE TETANICO/uso terap; INMUNOTERAPIA; DIARREA INFANTIL.

---

En los casos en que las diarreas duran más de 14 días éstas reciben el nombre de diarreas "persistentes"; en ellas los episodios diarreicos de presunto origen infeccioso que comienzan de

manera aguda tienen duración usualmente larga (al menos 14 días), están asociados a menudo con un deterioro en el estado nutricional y riesgo sustancial de muerte.<sup>1,2</sup>

---

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Inmunología. Servicio de Inmunología.

<sup>2</sup> Licenciada en Biología. Servicio de Inmunología.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Servicio de Gastroenterología.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Pediatría. Profesora Titular. Servicio de Gastroenterología.

Estudios en países en desarrollo han demostrado que del 3 al 20 % de los episodios diarreicos agudos en niños menores de 5 años se hacen prolongados.<sup>2</sup>

Estudios realizados en Bangla Desh y Perú indican que el riesgo de desarrollar diarreas persistentes se puede predecir a partir de la capacidad de los niños para producir reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada por antígenos, usualmente empleados con estos fines.

En ambos lugares los niños que fueron más propensos a desarrollar diarreas prolongadas, a su vez mostraban respuestas a las pruebas cutáneas alteradas, lo que sugiere que existe interrelación entre la inmunidad mediada por células y la duración de las infecciones entéricas.<sup>3,4</sup> Trabajos más recientes indican un aumento del número de células T (CDB+) con una inversión ligera del índice CD4-CD8.<sup>5</sup>

Esto nos motivó a estudiar las alteraciones inmunológicas más frecuentes en niños con enfermedad diarreica persistente (EDP), que acudieron a nuestro Servicio de Inmunología en un período de 4 y medio años, con técnicas asequibles a nuestro medio, pues las pruebas inmunológicas son muy costosas por el equipamiento y recursos necesarios para su realización.<sup>6,7</sup>

## MÉTODOS

Se estudiaron un total de 325 niños (137 hembras y 188 varones) del Hospital Infantil Docente "Ángel A. Aballí" que acudieron a la Consulta de Inmunología por presentar EDP (n=201 niños) y parasitismo (giardiasis, amebiasis, entre otras: n=124 niños) en las edades comprendidas entre 3 meses y 6 años de edad, en el período comprendido entre enero de 1993 y junio de 1997. Se excluyeron a todos los pacientes con valor nutricional menor al tercer percentil<sup>8</sup> y los que hubiesen consumido

esteroides 45 días anteriores al estudio, por los efectos directos que ejercen sobre el timo, la desnutrición y los esteroides.<sup>7,9,10</sup>

Se realizó un examen físico exhaustivo y se constató la presencia de la huella a la vacuna BCG.<sup>11</sup>

Se determinaron las concentraciones de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) por inmunodifusión radial simple, de *Mancini* y otros,<sup>4,12</sup> con antiseros del Centro Nacional de Biopreparados y sueros controles de la Behring, Partigen.

La prueba cutánea de hipersensibilidad retardada con toxoide tetánico (TT) se hizo a 60 niños con la administración subcutánea de TT (0,1 mL) y amortiguador de Evans (0,15 mL) como control negativo. Se midió sólo el endurecimiento a las 48 horas de administrado el antígeno.

El resultado se consideró normal cuando el endurecimiento fue mayor o igual a 5 mm.<sup>6</sup> El ultrasonido del timo se efectuó a 108 niños por ecografía mediastinal por un equipo móvil de tiempo real SAL-30A de la marca Toshiba, con un transductor pediátrico de 5 MHz lineal. Para determinar el índice de masa tímica se calculó el área de la sección ecográfica longitudinal de ambos lóbulos, entre el borde superior de la segunda costilla y el borde inferior de la cuarta, a ambos lados del esternón.<sup>7,13</sup>

## CÁLCULO ESTADÍSTICO

Se calcularon las medias y las desviaciones estándares. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple para comparar las medias.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 325 casos; el número de hembras y varones fue similar, pero el mayor número de niños tenía menos de 2 años de edad (64,1 %), como se observa en la figura 1.

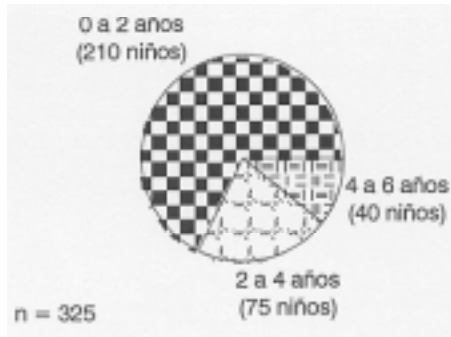


FIG.1 Distribución de la muestra según la edad

Los niveles de inmunoglobulinas séricas fueron normales o aumentados en un número importante de niños, pero gran número de ellos presentó niveles bajos de IgA en sangre; en otros, en menor cantidad, la IgG fue deficiente también (fig. 2).

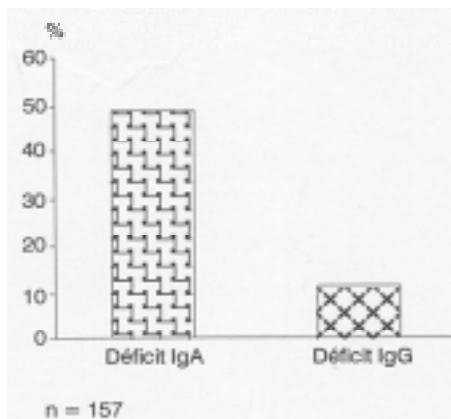


FIG.2 Frecuencia de los niveles bajos de IgG e IgA de los niños estudiados.

En la prueba cutánea del toxoide tetánico se obtuvo una respuesta disminuida en 51 de los casos estudiados, para un 85 % (fig. 3).

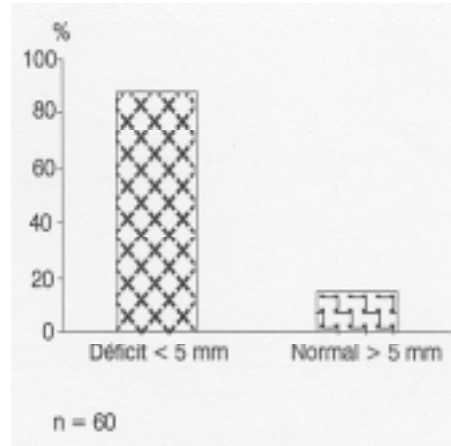


FIG.3 Distribución de la muestra según la respuesta al toxoide tetánico.

Las dimensiones del área tímica fueron inferiores a los 1 000 mm<sup>2</sup> en el 75 % de los niños estudiados, de ellos 42 mostraron dimensiones tímicas inferiores a los 700 mm<sup>2</sup>, lo que se consideró como un déficit grave (fig. 4).

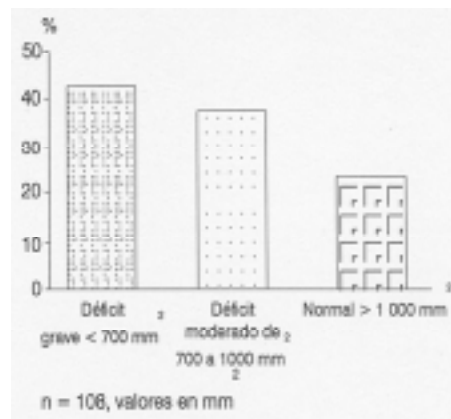


FIG.4 Distribución de la muestra según las dimensiones del área tímica

En lo que respecta a los valores medios de área tímica total y el tamaño del endurecimiento de la respuesta a la prueba cutánea con toxoide tetánico, no se hallaron diferencias entre los valores obtenidos en la enfermedad diarreaica prolongada y el parasitismo (tabla).

**TABLA. Valores de las medias de las pruebas de inmunidad celular realizadas en ambas entidades clínicas**

Pruebas inmunológicas	Enfermedad diarreaica persistente	Parasitismo
Área tímica (n=108)	832,5 mm <sup>2</sup> (n=86)	859,4 mm <sup>2</sup> (n=23)
Prueba cutánea del toxoide tetánico (n=60)	2,13 mm (n=49)	1,64 mm (n=11)

## DISCUSIÓN

Es poco lo que se reporta en la literatura médica acerca del deterioro de la inmunidad humoral, en la enfermedad diarreaica si se describe que en las gastroenteropatías perdedoras de proteínas, las inmunoglobulinas pueden estar en los límites normales o disminuidos en su conjunto.<sup>4</sup> Ninguno de nuestros enfermos presentaron niveles bajos de IgM, pero sí de IgA e IgG (fig. 2). Aunque la producción de IgA se regula independiente de la del suero, es posible que en el humano ambas IgA sean sintetizadas por el sistema linfoide del aparato digestivo y que por tanto la producción de la IgA sérica e IgA secretora, en estos casos está afectada, lo que resulta un deterioro de la actividad antitoxina, antibacteriana y un aumento de la absorción de antígenos no viables por la mucosa gastrointestinal.<sup>4</sup> La deficiencia selectiva de IgA es la forma más común de inmunodeficiencia primaria de causa aún no muy bien precisada, los pacientes que la padecen

muestran un fallo en el *switch* en los linfocitos B productores de IgA o una disminución de la supervivencia de estas células.<sup>14,15</sup>

En Cuba, desde la más temprana edad, los niños han sido vacunados con la vacuna del DPT (tétanos, tos ferina, difteria), por lo que la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada al toxoide tetánico debe ser adecuada, es decir, mayor de 5 mm. Esta prueba aunque no es diagnóstica, es de valor en la evaluación global de la inmunocompetencia y en las encuestas epidemiológicas.<sup>6,16</sup>

En nuestro estudio el 85 % tuvo respuesta disminuida a este antígeno (fig. 3), y se demuestra que ya funcionalmente estos niños presentan un deterioro de la inmunidad mediada por células, resultado que se relaciona con los del ultrasonido tímico, en que el 75 % presentó áreas tímicas disminuidas en relación con los niños controles o supuestamente sanos.

Todo esto nos indica que estos pacientes son posibles portadores de inmunodeficiencias primarias, por ejemplo el déficit selectivo de IgA, como ya hemos citado anteriormente; en otros casos serían portadores de una inmunodeficiencia celular con síntesis anormales de las inmunoglobulinas (síndrome de Nezelof), entidad que posee como características: la predisposición a padecer infecciones por diversos agentes como virus, hongos y protozoarios, la inmunidad celular deprimida o ausente y varios grados de inmunodeficiencia de células B que se asocian con diversas combinaciones de valores de inmunoglobulinas aumentadas, normales o disminuidas. Además de las inmunodeficiencias primarias, tenemos que secundariamente a las infecciones digestivas o de otros sistemas, en forma repetida con el consiguiente estrés, aumento de las necesidades de nutrientes

y la disminución de la absorción o pérdida por la ingesta de calorías, proteínas y grasas e incluso de vitaminas y oligoelementos esenciales para el sistema inmune como el zinc provocan que se aceleren los procesos de apoptosis en los linfocitos inmaduros intratímicos, con la consiguiente reducción del tamaño de este órgano y por consecuencia una inmunodeficiencia celular secundaria,<sup>7,10,17,18</sup> por lo que los hace susceptibles a las infecciones por virus, hongos y parásitos y de padecer reacciones de hipersensibilidad sobre todo del tipo I o anafiláctica.<sup>4,14</sup>

Este estudio nos ha permitido realizar el inmunodiagnóstico con el empleo de técnicas, que aunque no son habitualmente empleadas, sí son de bajo costo, rápidas y no es necesaria la extracción de grandes volúmenes de sangre, para conocer el grado o intensidad de la inmunidad humoral o celular; demuestra la elevada frecuencia en la que coexisten la enfermedad diarreica prolongada, el parasitismo y el deterioro de las defensas orgánicas; facilita el establecimiento de la inmunoterapia más adecuada en cada caso y permite la recuperación rápida de los niños estudiados.

## SUMMARY

---

325 children between 8 months and 6 years old that were attended at the Immunology Department were studied from January, 1993, to June, 1997, in order to evaluate the relationship existing between prolonged diarrheal disease, intestinal parasitism and the alterations of the immune system. Quantitation of serum immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) (n:157) was conducted. The skin test of delayed hypersensitivity with tetanus toxoid (n:60) was also carried out. The thymic area was measured by ultrasonography (n:108). Of the patients with low levels of immunoglobulins, 77 % presented deficient IgA. The tetanus toxoid test showed that 85 % of the patients studied had a deficit of functional cellular immunity, whereas 75 % of the total of patients had a diminished thymic area and of them 42 (39 %) had severe atrophy of this organ. This allows us to conclude that the deficit of cellular immunity predominates in these cases and that it is necessary to use an adequate immunotherapy.

Subject Headings: SERUM GLOBULINS/inmunol; TETANUS TOXOID/uso terap; IMMUNOTHERAPY;DIARRHEA, INFANTILE/terap.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behrman RE, Vaughan VE, Nelson WE. Tratado de pediatría. 9 ed. Mexico D.F: Nueva Editorial Interamericana; 1987:670-9.
2. Riverón R. Etiología de las enfermedades diarreicas agudas I. Rev Cubana Pediatr 1990;62:449-60.
3. Report of Who Scientific Group Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1995;99:1-4.
4. Stites DP, Iterr A. Inmunología básica y clínica. 8 ed. México D.F: El manual Moderno; 1996:252-6.
5. Molback E, Lisae JM, Aaby D. T-lymphocytes subsets and prolonged diarrhea in young children from Guinea Bissau. Am J Epidemiol 1996;143:79-84.
6. Castro MG, Flores RA. Tratamiento con tetramisol de las infecciones con herpes virus humano. Rev Cubana Pediatr 1987;59:281-8.

7. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes of Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Immunol* 1994;3:26-9.
8. Esquivel M, Rubí A. Curvas nacionales del peso para la talla. *Rev Cubana Pediatr* 1984;56:701-21.
9. García C, Quilet JJ, Echevarría JJ, Salaguerry J, Segovia C. Hiperplasia tímica de rebote. *Radiology* 1997;39:343-6.
10. Raven J, Moenning JR, Bussar DA. Glucocorticoid therapy for myasthenia gravis resulting in resorption of the thymus. *J Oral Max Surg* 1995;53:1091-6.
11. Torre EG de la, Conetti EF, González JV, Gutiérrez JA, Jordán RR. *Pediatría 2*. La Habana: Editorial Pueblo y Educación;1996:1-13.
12. Herbeck RJ, Gidas PC. *Diagnostic immunology and laboratory manual*. New York: Raven;1991:119.
13. Christian LL, Rabassa JP. Novedades en la ecografía tímica. *Avances Médicos* 1996;5:62-3.
14. Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R. *Compendio de pediatría*. Barcelona: Espaxs;1998:374-7.
15. Rossenwaser L, Borish L, Gelfand E, Leung D, nelson H, Szefflery S. *Yearbook of allergy asthma and clinical immunology*. St Louis: Mosby Yearbook;1995:245-6.
16. Middleton E. *Alergia, principios y práctica*. Barcelona: Salvat; 1992:544 vol. 1.
17. Khansari D, Murgo A, Falth R. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990;1:173-5.
18. Chevalier P. *Malnutrition et systeme immunitaire Recherche* 1997;294:38-40.

Recibido: 6 de agosto de 1998. Aprobado: 12 de octubre de 1998.

Dra. *Leticia de la Caridad Christian López*. Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí", Calzada de Bejucal Km 7 1/2, municipio Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.