

Niveles séricos de prealbúmina en niños desnutridos y controles con y sin infección clínica asociada

Inés Malavé¹, María A. Vethencourt¹, Moravia Pirela¹, Raimundo Cordero¹, Leslie Baute¹
Manuel Acuña², Paulino Sousa²

RESUMEN. Debido a su vida media corta, su elevado contenido en triptófano y su pequeño «pool» corporal, los niveles séricos de prealbúmina han sido considerados como un indicador sensible de la deficiencia proteica y/o calórica. Además, la prealbúmina disminuye durante la respuesta de fase aguda desencadenada por infección o injuria tisular. Se determinaron los niveles séricos de prealbúmina en niños desnutridos con o sin infección clínica asociada y en sus controles infectados o no infectados comparables por edad, sexo, raza y condición socioeconómica. En los grupos sin infección clínica asociada, los niveles séricos de prealbúmina eran significativamente menores en los niños desnutridos, que en los controles. Los niveles de prealbúmina también se encontraron significativamente deprimidos en presencia de infección asociada, disminuyendo a niveles casi similares en los niños desnutridos y controles con infección clínica, al compararlos con los observados en niños pertenecientes al mismo estado nutricional, pero sin infección manifiesta. Se encontró correlación positiva significativa entre la prealbúmina sérica y tanto el score-Z de peso-edad como de talla-edad y peso-talla en el grupo sin infección manifiesta, las cuales desaparecían en presencia de infección. Por tanto, la prealbúmina es un marcador adecuado de desnutrición en ausencia de infección y podría ser un indicador más precoz y sensible de desnutrición actual, causada por los efectos metabólicos de citoquinas inflamatorias producidas durante la infección, que las medidas antropométricas aquí utilizadas.

INTRODUCCION

Los niveles séricos de prealbúmina han sido considerados como un indicador muy sensible del déficit de proteínas y/o calorías (1-7) debido a la corta vida media de esta proteína, la cual es aproximadamente de 2 días (8), y a su alto contenido en triptófano, factores que determinan su rápido descenso en la desnutrición proteica y proteocalórica (1-6). Por otro lado, se ha demostrado que tanto la concentración sérica de prealbúmina (9,10), como la síntesis hepática de esta proteína (11,12), disminuyen marcadamente durante la reacción de fase aguda que acompaña a la infección, así como a la injuria tisular (9,10).

Es bien conocido el hecho de que la desnutrición aumenta la susceptibilidad a la infección. En efecto, las infecciones, en especial aquellas del tracto gastrointestinal y respiratorio son frecuentes causas de morbilidad y mortalidad en niños desnutridos (13,14).

Si bien diversos estudios han hecho énfasis en la importancia de la depresión de la prealbúmina sérica en el diagnóstico de la desnutrición infantil primaria (1-5), la presencia de infección clínica

SUMMARY. Serum levels of prealbumin in undernourished children and controls with or without associated clinical infection. Due to its short half life and high tryptophan content, prealbumin has been considered a sensitive indicator of protein and/or energy deficiency. In addition, prealbumin diminishes during the acute phase response elicited by either infection or tissue injury. Serum levels of prealbumin were determined in undernourished children with or without associated clinical infection and in their infected or non-infected controls matched for age, sex, race and socioeconomic conditions. Serum levels of prealbumin were significantly lower in undernourished than in control children without overt infections. On the other hand, the concentrations of serum prealbumin diminished significantly and to similar levels both in undernourished and control children with associated clinical infection as compared with those observed in non infected children belonging to the similar nutritional status. A positive correlation was found between prealbumin level and the Z-scores of weight-for-age, height-for-age and weight-for height in children without associated infections, which disappeared in clinically infected patients. Thus, prealbumin is a marker of undernutrition in the absence of infection and could be an earlier and more sensitive indicator of actual undernutrition caused by the metabolic effects of acute phase cytokines, than the anthropometrical measurements used here.

asociada, la cual también podría contribuir a disminuir los niveles séricos de prealbúmina, no ha sido suficientemente ponderada en dichos trabajos.

Por lo anteriormente expuesto, en el presente estudio se cuantificó la concentración de prealbúmina en suero de niños desnutridos con o sin manifestaciones clínicas de infección y de un grupo control de edad, sexo, raza y estrato socioeconómico comparables, tanto con infección manifiesta como no infectados.

MATERIALES Y METODOS

Selección de los sujetos del estudio: Se estudio una muestra de 106 niños de ambos sexos con edades comprendidas entre 6 meses a 5 años la cual comprendía niños con desnutrición definida, leve, moderada o grave, sin o con manifestaciones clínicas de infección asociada, así como controles aparentemente eutróficos de acuerdo a la evaluación clínica y antropométrica, de edad, sexo, raza y condición socioeconómica similares a las del grupo de pacientes desnutridos sin o con síntomas y signos de infección clínicas asociada.

La muestra se clasificó en cuatro grupos:

- Desnutridos sin infección clínica
- Desnutridos con infección clínica
- Controles sin infección clínica
- Controles con infección clínica

1 Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela

2 Hospital «Angel Larralde» Valencia, Venezuela

La mayoría de los niños desnutridos y controles sin infección clínica asociada provinieron del Preescolar Luisa Cáceres de Arismendi, Edo. Miranda y de áreas rurales del interior del país. Los pacientes desnutridos con infección clínica y controles con infección clínica y algunos niños desnutridos sin infección clínica y controles sin infección clínica provinieron de las admisiones y consulta ambulatoria del Hospital Universitario «Angel Larralde» de Valencia.

El estudio fue aprobado por el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario «Angel Larralde» de Valencia y por las dependencias del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social participantes en el mismo. En cada caso, se obtuvo el consentimiento de al menos uno de los padres antes de tomar la muestra de sangre del menor.

La ubicación del estrato socioeconómico se realizó mediante la clasificación de Graffar modificada por Méndez-Castellano y Méndez (15). La evaluación del estado nutricional se efectuó clínica y antropométricamente y su categorización se realizó mediante los valores de score «Z» de acuerdo a las recomendaciones de la OMS (16). A este fin, los índices peso/edad, talla/edad y peso/talla se compararon con los valores de referencia del NCHS y se convirtieron en unidades de desviación standard utilizando un «Paquete Estadístico Antropométrico» derivado de las curvas de crecimiento por desviaciones Standard de la población de referencia del NCHS/CDS. Para la obtención y análisis de los valores promedio de prealbúmina en los diversos grupos, los niños se clasificaron de acuerdo al score-Z de peso-edad, por considerarlo el indicador más apropiado en los niños menores de 2 años y un indicador adecuado de desnutrición actual y de riesgo en los mayores de 2 años (16,17). Los criterios utilizados para puntos de corte fueron los siguientes (16,17):

Controles: entre $\leq +2$ D.S. y > -2 D.S.

Desnutridos leves: entre ≤ -2 D.S. y > -3 D.S.

Desnutridos moderados: entre ≤ -3 D.S. y > -4 D.S.

Desnutridos graves: ≤ -4 D.S.

Además, los niveles séricos de prealbúmina en los grupos de niños sin infección clínica asociada o con evidencias de la misma, se relacionaron con el score-Z de peso-edad, talla-edad y peso-talla utilizando un análisis de regresión lineal.

La presencia de infección clínica asociada se diagnosticó por la evaluación clínica del paciente, la cual incluyó anamnesis, examen físico cuidadoso, radiografía de tórax y análisis hematológico en especial recuento y fórmula leucocitaria. Además, en la mayoría de los niños estudiados en el presente trabajo se investigó el nivel sérico de proteína C reactiva por un ensayo inmunoenzimático, ya que el aumento de este reactante de fase aguda, conjuntamente con los parámetros clínicos antes mencionados constituye otro indicador de la presencia de infección activa especialmente bacteriana (9). En los desnutridos con infección clínica se observó una mayor prevalencia de infecciones gastrointestinales y en segundo lugar de infecciones respiratorias y dérmicas. En los controles con infección clínica había mayor prevalencia de infecciones respiratorias, presentando las infecciones gastrointestinales menor incidencia que en los desnutridos con infección clínica.

Obtención de las muestras: Se obtuvieron muestras de sangre periférica a partir de las cuales se separó el suero por centrifugación. En cada caso el suero fue alicuotado y mantenido a -70 °C hasta efectuar la determinación de prealbúmina. En los casos de niños hospitalizados, las muestras fueron tomadas en las primeras 48 horas después del ingreso a fin de evitar el efecto de la rehabilitación

nutricional en el caso de niños desnutridos, así como el control de la infección asociada en los grupos de desnutridos como de controles con infección manifiesta asociada.

Cuantificación de prealbúmina sérica por inmunodifusión radial: Los niveles de prealbúmina se cuantificaron mediante el método de inmunodifusión radial de Mancini (18) utilizando un anticuerpo de conejo anti-prealbúmina humana (Janssen Biochimica, Geel, Bélgica) que se incluyó en proporción 1:75 en agarosa al 1,5 % preparada en buffer barbital pH 8,4. Previo a la gelificación, la agarosa con el anticuerpo incorporado se distribuyó en placas de inmunodifusión calibradas (ICN Biomedical Inc. Irvine, CA).

Las muestras de suero se dispensaron en pozos ad hoc, diluidas 1:8 en el mismo buffer barbital suplementado con albúmina sérica bovina al 1 %. Una curva de standarización efectuada mediante diluciones seriadas de un calibrador de proteínas de suero humano (Dako Corp., CA, USA) fue incluida en cada placa.

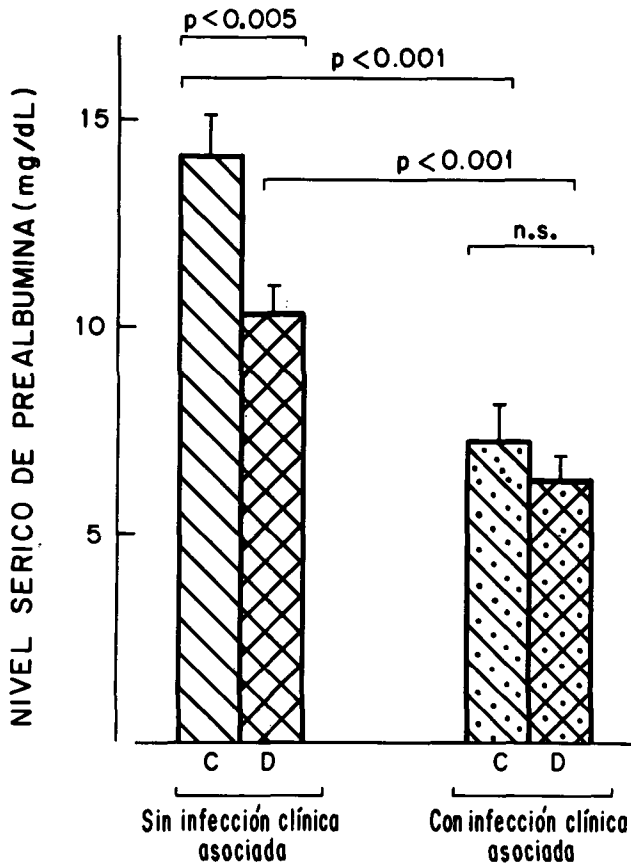
RESULTADOS

Como se esperaba, al examinar el grupo de niños sin infección clínica asociada, se pudo observar que los niveles séricos de prealbúmina eran significativamente menores en los desnutridos que en los controles ($X \pm E.E.$: 10.4 ± 0.7 mg/dl y 14.0 ± 1.3 mg/dl, respectivamente; $p < 0.005$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de prealbúmina sérica de desnutridos y controles con infección clínica ($X \pm E.E.$: 6.4 ± 0.6 mg/dl y 7.4 ± 0.8 mg/dl, respectivamente; n.s.) (Fig. 1). Al comparar los niveles séricos de prealbúmina en niños de un mismo grupo nutricional, pero sin manifestaciones clínicas de infección o con infección clínica asociada, se pudo observar que los pacientes con infección clínica asociada mostraban niveles de prealbúmina significativamente menores que los niños sin infección evidente, pero que antropométricamente podían considerarse dentro del mismo estadio nutricional. Así, los controles con infección clínica tenían niveles de prealbúmina significativamente menores a los controles sin infección clínica (OJO $X \pm E.E.$: 7.4 ± 0.8 mg/dl y 14.0 ± 1.3 mg/dl, respectivamente; $p < 0.001$). De igual forma los pacientes desnutridos con infección evidente asociada, tenían niveles significativamente menores de prealbúmina que el grupo de desnutridos sin infección clínica ($X \pm E.E.$: 6.4 ± 0.6 mg/dl y 10.4 ± 0.7 mg/dl, respectivamente; $p < 0.001$) (Fig. 1).

Cuando el grupo total de niños con desnutrición definida se subdividió, de acuerdo a la intensidad del déficit, en desnutridos leves y desnutridos moderados y graves y en cada uno de estos subgrupos se consideró la presencia o ausencia de infección clínica asociada se pudo observar que los desnutridos leves con infección clínica tenían niveles de prealbúmina significativamente menores que los desnutridos leves sin infección aparente ($X \pm E.E.$: 7.1 ± 1.0 mg/dl y 11.0 ± 0.8 mg/dl, respectivamente; $p < 0.01$) y que los pacientes con desnutrición moderada y grave clínicamente infectados, mostraban niveles séricos de prealbúmina significativamente deprimidos en comparación a los niños con déficit similar pero sin infección manifiesta ($X \pm E.E.$: 5.5 ± 0.8 mg/dl y 8.8 ± 1.3 mg/dl, respectivamente; $p < 0.05$) (Fig. 2).

FIGURA 1

Niveles séricos de prealbúmina en niños controles bien nutridos (C) y en desnutridos (D) sin infección clínica asociada y en pacientes controles y desnutridos con infección clínica asociada. Los resultados están expresados como promedio y E.E. de los valores de prealbúmina obtenidos en cada grupo. La significación estadística se investigó por medio de la prueba de t de Student para datos no pareados.



Cuando la población total de niños estudiada se dividió de acuerdo a la presencia o ausencia de infección evidente asociada y se investigó la correlación entre la concentración sérica de prealbúmina y el score-Z de peso-edad, se observó que existía una correlación positiva significativa entre las dos variables en los niños sin infección clínica ($r=0.35$; $p<0.02$) (Fig.3). Es interesante destacar que la relación entre la concentración sérica de prealbúmina y el score-Z de peso-edad desaparecía en niños con infección clínica asociada ($r=-0.08$, n.s.) (Fig.4). Asimismo, se observó correlación positiva significativa entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de talla-edad (Fig. 5), así como de peso-talla (Fig.7) en los niños clínicamente no infectados ($r=0.275$; $p<0.05$ y $r=0.342$; $p<0.02$, respectivamente), cuya significancia desaparecía en presencia de infección clínica ($r=0.128$ n.s y $r=0.246$; n.s., respectivamente) (Fig. 6 y 8).

FIGURA 2

Niveles séricos de prealbúmina en niños con desnutrición leve (L) y en niños con desnutrición moderada y grave (MG) sin infección clínica (SIC) y con infección clínica (CIC). Ver leyenda de la Fig. 1

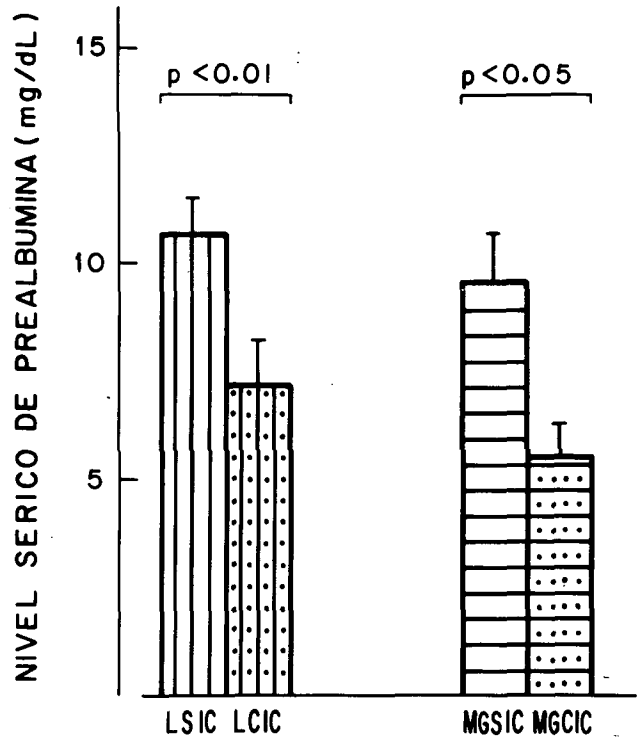


FIGURA 3

Correlación entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de peso-edad en niños sin infección clínica asociada

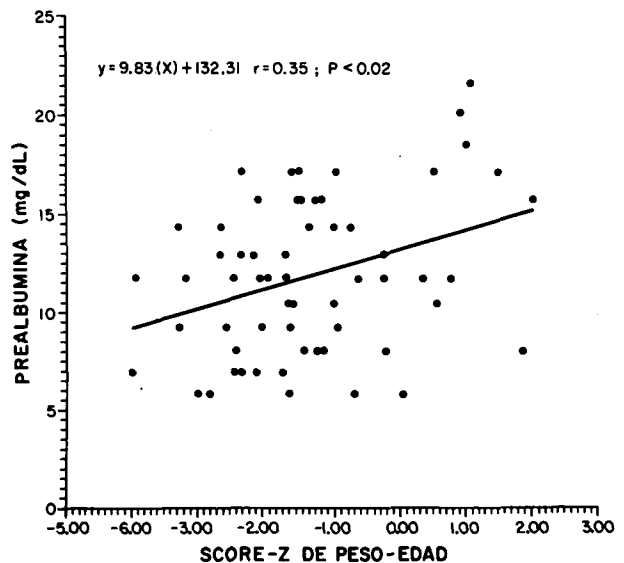


FIGURA 4

Correlación entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de peso-edad en niños con infección clínica asociada

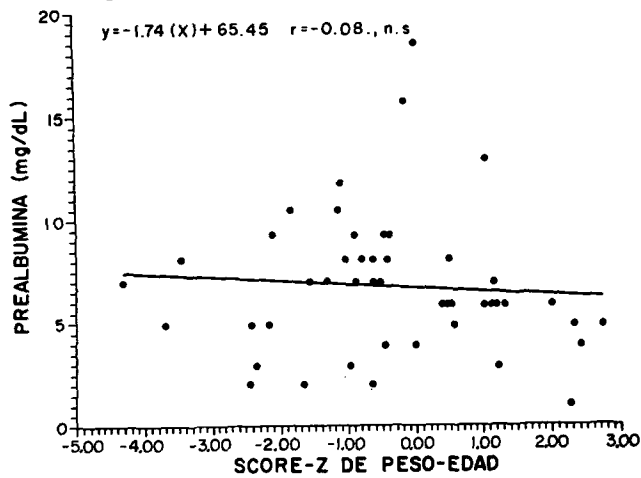


FIGURA 5

Correlación entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de talla-edad en niños sin infección clínica asociada

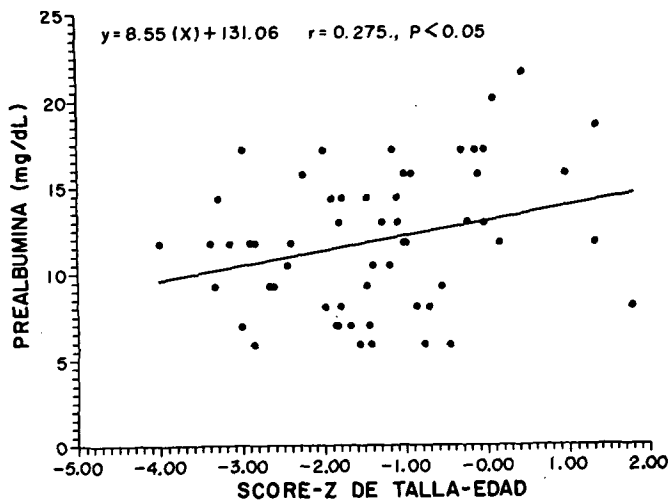


FIGURA 6

Correlación entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de talla-edad en niños con infección clínica asociada

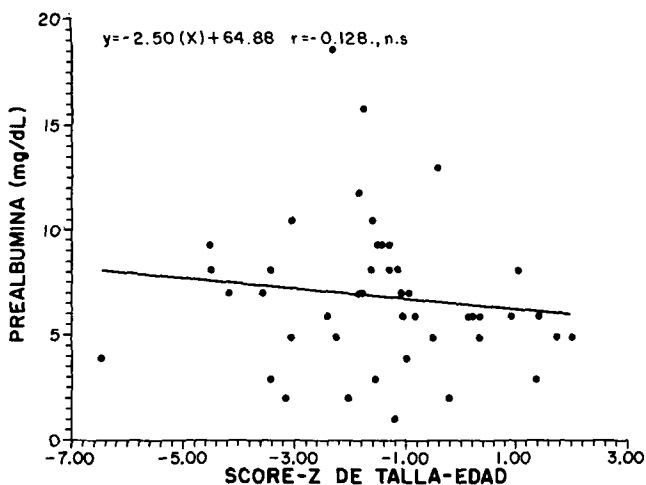


FIGURA 7

Correlación entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de peso-talla en niños sin infección clínica asociada

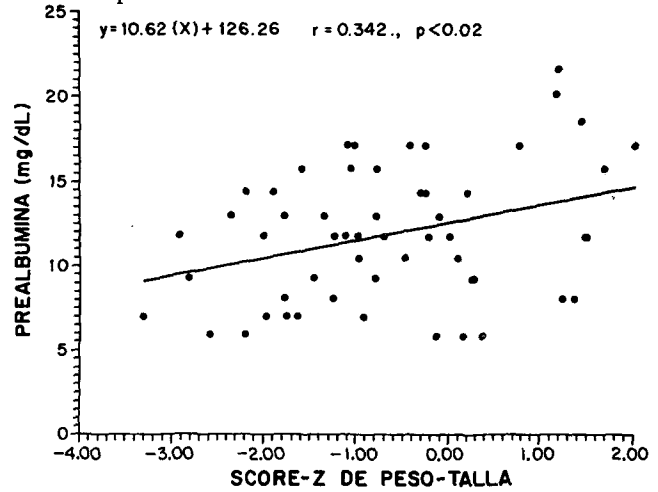
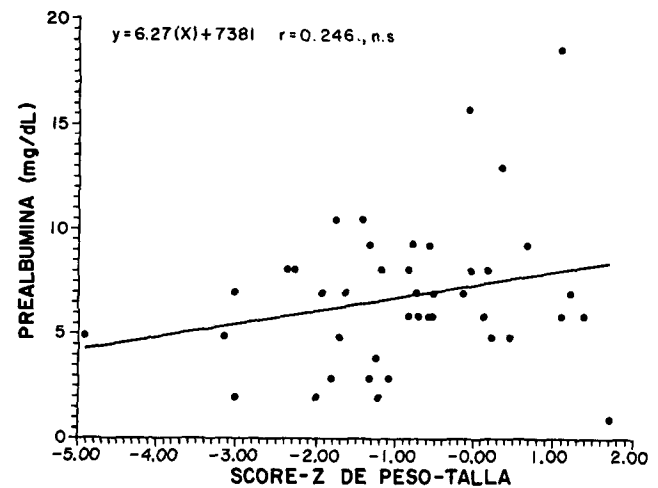


FIGURA 8

Correlación entre los niveles séricos de prealbúmina y el score-Z de peso-talla en niños con infección clínica asociada



DISCUSION

Ha sido reportado en la literatura que la disminución de los valores de prealbúmina sérica constituye un indicador sensible y precoz de déficit proteico y/o energético en individuos con desnutrición primaria (1-6). Asimismo, la determinación de los niveles de esta proteína es muy útil para monitorear el estado nutricional durante la rehabilitación o recuperación (1,7). En el presente trabajo pudimos observar que los niños desnutridos sin infección clínica mostraban valores de prealbúmina significativamente menores que los controles sin infección clínica asociada. Sin embargo, y de acuerdo a observaciones previas (2,4,5), existía cierto grado de supervisión entre la concentración sérica de prealbúmina observada en los desnutridos y controles. En efecto, algunos niños aparentemente eutróficos de acuerdo a los parámetros antropométricos, presentaban, aún en ausencia de infección manifiesta, valores bajos de prealbúmina menores que los valores promedio más bajos reportados para niños controles sanos en literatura (3,19) (Tabla 1) y aún menores que la concentración promedio de esta proteína observada en el grupo de

desnutridos no infectados (10.4 mg/dl). Debe destacarse que todos los niños estudiados en el presente trabajo pertenecían a familias ubicadas en el estrato V de la clasificación de Graffar modificada (pobreza crítica), un grupo poblacional severamente impactado por la crisis económica que viene afectando al país y con factores de riesgo socioeconómico que pueden determinar bajo consumo de nutrientes y elevada incidencia de infecciones (20). Las observaciones mencionadas permiten postular que el nivel sérico de prealbúmina podría constituir un indicador más precoz del déficit de proteínas y/o energía que las medidas antropométricas aquí utilizadas y que un deterioro de la ingesta de macronutrientes pudiera afectar una proteína de vida media corta antes de que se modifiquen dichos parámetros antropométricos. Hallazgos similares han sido reportados por Ingenbleek y col. quienes, en estudios efectuados en Senegal encontraron depresión de la concentración sérica de prealbúmina en niños sanos aparentemente eutróficos, resultante de una ligera reducción del consumo proteico (1).

TABLA I
Concentración sérica de prealbúmina observada por diversos autores en suero de niños controles sanos

Concentración de prealbúmina (mg/dl)	País	Referencia
22.4±0.7 ¹	Senegal	Ingenbleek et al., 1975 (1)
20.3±0.8	Nigeria	Ogunshina et al., 1980 (4)
14.3±1.1	Egipto	Smith et al., 1973 (2)
12.5±1.0	Tailandia	Smith et al., 1975 (3)
12.9±3.2	Tailandia	Schelp et al., 1975 (19)

1 Promedio ± Error Estandar ($x \pm E.E.$)

Se puede aseverar así que el descenso de prealbúmina sérica es un indicador adecuado y precoz de desnutrición. En efecto, se ha postulado que debido a su corta vida media, de 1.9 días (8), a su alto contenido en triptófano, y a su pequeño «pool» corporal, los niveles séricos de prealbúmina constituyen marcadores más sensibles de la síntesis hepática de proteínas, que los de albúmina y transferina, cuya vida media es de 20 días y de 8 días respectivamente (21,22). Además, la síntesis de transferina aumenta en la anemia ferropénica (23), lo que disminuye su valor como indicador bioquímico de déficit proteico-energético en las zonas de alta prevalencia de déficit de hierro (22,23) como Venezuela en donde la frecuencia de ferropenia es elevada (24). Por otro lado, si bien la proteína ligadora de retinol tiene una vida media aún más corta que la de la prealbúmina (12 horas) y responde rápidamente a la privación de proteína y/o energía (25), esta proteína es muy sensible al déficit de vitamina A (26). Además, la insuficiencia renal determina un aumento manifiesto de sus niveles, los cuales muestran una correlación inversa con el clearance de creatinina (27). Estos factores limitan su uso en la evaluación de la desnutrición proteico-energética (21,22).

Borish y col (28), demostraron que la prealbúmina inhibe la secreción de IL-1 por monocitos y células endoteliales. La disminución de los valores de prealbúmina en niños desnutridos, podría contribuir al aumento de los niveles séricos de dicha citoquina que hemos observado no sólo en desnutridos con infección clínica, sino también en desnutridos sin infección clínica (29).

Por otro lado, pudimos comprobar que la concentración sérica de prealbúmina disminuía significativamente tanto en niños desnutridos como controles con infección clínica asociada, en comparación a los niveles de la proteína observados en el suero de niños del mismo estadio nutricional pero sin infección evidente, desapareciendo la relación positiva significativa entre prealbúmina y score-Z de peso-edad, talla-edad y peso-talla observada en el grupo total de niños no infectados.

La reacción de fase aguda que acompaña a los estados infecciosos, así como a la injuria tisular (9), se caracteriza por depresión de la síntesis y consecuentemente de los niveles séricos de proteínas transportadoras producidas en el hígado como la albúmina, transferrina, prealbúmina y proteína ligadora de retinol, también llamadas proteínas negativas de fase aguda (30,31). Así, estudios experimentales han demostrado que la síntesis de prealbúmina disminuye durante la reacción inflamatoria por un defecto transcripcional (32). También se ha demostrado que tanto el factor de necrosis tumoral α /caquexina (33) como la interleuquina-1 (34), citoquinas producidas principalmente en respuesta a estímulos infecciosos, inhiben la expresión del gen de la albúmina. La interleuquina-6, otra citoquina inflamatoria cuyo rol es fundamental en el desencadenamiento de las manifestaciones de la reacción de fase aguda (35), inhibe la síntesis de proteínas producidas por el hepatocito entre ellas albúmina y prealbúmina (36). Sin embargo, la disminución de la síntesis proteica no es un fenómeno generalizado, sino por el contrario altamente selectivo en el hígado de fase aguda. En efecto, durante esta reacción aumenta marcadamente la síntesis de las proteínas positivas de fase aguda entre ellas la proteína C reactiva, y la sustancia amiloide A del suero, principales proteínas de la reacción positiva de fase aguda en el hombre, así como también la producción del α 1-anti-tripsina, haptoglobina, α 1-ácido glicoproteína, fibrinógeno, etc. (9 y 37). Aumento de los niveles de proteína C reactiva, se ha observado no sólo en individuos eutróficos sino también en pacientes desnutridos con infección asociada (38,39).

En acuerdo con estos reportes, observamos que la concentración sérica de proteína C reactiva estaba significativamente aumentada en los pacientes desnutridos y controles bien nutridos con infección clínica asociada, elevándose a valores similares en ambos grupos. Además, se encontró una correlación negativa significativa entre los valores de prealbúmina y proteína C reactiva al relacionar estas dos variables en toda la población de niños con infección evidente (resultados no mostrados).

Los niveles de prealbúmina, así como los de las otras proteínas negativas de fase aguda como la proteína ligadora de retinol y la albúmina, también son influidos por redistribución hacia el espacio extravascular (9,10,40). En efecto, mientras que la velocidad fraccional de la síntesis de prealbúmina es de 59 %/ día, su velocidad de intercambio desde el espacio intravascular al líquido tisular es de 190 %/día (40). Por lo tanto, un aumento de su pasaje hacia el espacio extravascular durante la reacción de fase aguda, contribuiría al descenso del nivel sérico de esta proteína durante la infección o injuria tisular. Otro factor que contribuye a la disminución de las proteínas negativas de fase aguda tanto en infecciones como en la injuria tisular de diversos orígenes, es el aumento del catabolismo de dichas proteínas que ocurre en los estados inflamatorios (9, 37).

De esta forma, la disminución de los niveles de prealbúmina observados tanto en desnutridos como en controles clínicamente infectados, deben verse como parte de un grupo complejo de cambios tanto con redirección de la síntesis de proteínas transportadoras hacia

la demanda específica de sustrato para cubrir la síntesis de proteínas positivas específicas de fase aguda (30,31), aumento de su catabolismo y escape de proteínas hacia el espacio extravascular a consecuencia de la producción de una serie de factores como TNF α , bradiquininas, proteínas de la cascada de la coagulación, así como de la activación de componentes del sistema del complemento (C3A y C5A), todos ellos con capacidad de alterar el endotelio vascular promoviendo la extravasación de fluido sanguíneo (9,10,40).

Los factores mencionados anteriormente también podrían explicar la pérdida de correlación positiva significativa entre los valores séricos de prealbúmina y el score-Z de peso-edad, talla-edad y peso-talla que observamos al relacionar estas variables en los niños con infección clínica asociada, la cual contrasta con las correlaciones positivas encontradas en el grupo total de niños sin infección clínica.

Es de interés comentar la falta de efectos aditivos marcados de desnutrición e infección observada al comparar los grupos de desnutridos y controles con infección clínica. El aumento de los requerimientos nutricionales, así como los efectos antianabólicos y procatabólicos y la anorexia determinada por la acción de citoquinas inflamatorias, especialmente TNF α /caquexina (41,42) que tienen lugar en los estados infecciosos, podrían desencadenar cierto grado de desnutrición secundaria aguda en los controles con infección clínica, detectable por la cuantificación de un indicador bioquímico precoz y sensible de desnutrición como la concentración sérica de prealbúmina, pero aun no mensurable por los métodos antropométricos utilizados. Además, el aumento del catabolismo proteico en el hígado que ocurre al comienzo del déficit nutricional, el cual desaparece como un mecanismo adaptativo en la desnutrición más prolongada (43,44), podría acentuar el descenso del nivel de prealbúmina sérica determinado por los efectos aditivos de la infección y de la desnutrición incipiente en los controles con infección clínica. Por otro lado, los resultados presentados, si bien confirman la utilidad de la cuantificación de prealbúmina como marcador de déficit nutricional primario en ausencia de infección, demuestran que la concentración sérica de esta proteína disminuye también en los controles con infección clínica a niveles casi similares a los observados en los desnutridos con infección clínica, señalando no sólo su importancia como proteína negativa de la reacción de fase aguda, sino la relevancia de la evaluación cuidadosa de la presencia de infección clínica en la consideración de los niveles de prealbúmina para la evaluación del estado nutricional.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Miguel Layrisse por la revisión crítica del manuscrito y a la Sra. Alix Margarita Romero por su asistencia secretarial.

REFERENCIAS

- Ingenbleek Y., H.G. Van Den Schrieck, P. De Nayer & M. De Visscher. Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/ retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin Chim Acta* 63:61-67. 1975.
- Smith F.R., De W.S. Goodman, MS Zaklama, MK Gabr S. El Maraghy & VN Patwarddhan. Serum vitamin A, retinol binding protein and prealbumin concentrations in protein-calorie malnutrition. A functional defect in hepatic retinol release. *A J Clin Nutr* 26:973-981. 1973.
- Smith f.R., Suskind R., Thanagkul O., Leitzmann C., Goodman De W.S. & Olson R.E. Plasma vitamin A, retinol-binding proteins and prealbumin concentrations in protein-calorie malnutrition. III. Response to varying dietary treatments. *Am J Clin Nutr* 28:732-738. 1975.
- Ogunshina S.O & M.A. Hussaian. Plasmathyroxine binding prealbumin as an index of mild protein-energy malnutrition in Nigerian children. *AM J Clin Nutr* 33:794-800, 1980.
- Dao H., H. Delisle & P. Fournier. Anthropometric status, serum prealbumin level and immune response to measles vaccination in Mali children. *J Trop Pediatr.* 38:179-184. 1992.
- Wade S., F. Bleiberg-Daniel, B. Le Moullac, D. Iyakaremye, Biou D., Gathier F. & Lemonnier D. Values of serum transthyretin measurements in the assessment of marginal protein-energy malnutrition in rats. *J Nutr* 118:1002-1010, 1988.
- Shetty P.S., K.E. Watrasiewicz, R.T. Jung & WPT James. Rapid turnover transport proteins: An index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* ii:230-232, 1979.
- Robbins J., S.Y. Cheng, M.C. Gershengorn et al. Thyroxine transport proteins of plasma: Molecular properties and biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* 34:477-520, 1978.
- Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute phase proteins during inflammation. *Proc Nutr Soc* 48:347-354, 1989.
- Myers M.A., A. Fleck, B. Sampson, C.M. Colley, J. Bent & G.Hall. Early plasma protein and mineral changes after surgery: a two stage process. *J Clin Pathol.* 37:862-866. 1984.
- Milland J., A. Tsykin, T. Thomas, A.R. Aldred, T. Cole & G. Schreiber. Gene expression in regenerating and acute-phase liver. *Am J Physiol* 259:G340-G347, 1990.
- Dickson P.W., G.J. Howlett & G. Schreiber. Metabolism of prealbumin in rats and changes induced by acute inflammation. *Eur J Biochem* 129, 289-293, 1982.
- Gordon J.e. & N.S. Scrimshaw. Infectious disease in the malnourished. *Med Clin North Am* 54:1495-1508, 1970.
- Chandra RK. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in human and rodents. *J Nutr* 122:(3 Suppl) 754-757, 1992.
- Méndez-Castellano H. & M. Méndez. Estratificación social y biológica humana. *Arch Ven Ped Puer* 49:93-104, 1986.
- WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull Wld Hlth Org* 64:929-941, 1986.
- Pirela M. Análisis de mortalidad y predicción de riesgo de morir a partir de indicadores antropométricos en niños menores de 5 años de una población rural de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de San Carlos, Guatemala. Tesis de M. Sc. Publicación INCAPT-441, 1988.
- Mancini G., A.O. Carbonara & J.F. Heremans. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235-254, 1965.
- Schelp F.P., Migasena P., Saovakontha S., Pongpaew P. & Supawan V. Serum protein fractions from children of differing nutritional status analysed by polyacrylamide gel electrophoresis and electroimmunoassay, *Br J Nutr* 35:211-222, 1976.
- Méndez Castellano H. & M.C. de Méndez. Sociedad y estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano (Edic. FUNDACREDESA), Caracas, Venezuela, 1994.
- Haider M. & S.Q. Haider. Assessment of protein-calorie malnutrition. *Clin Chem* 30, 1286-1299, 1984.
- Spiekerman MA. Proteins used in nutritional assessment. *Clin Lab Med* 13:353-369, 1993.
- Morton A.G. & Tavill A.S. The role of iron in the regulation of hepatic transferrin synthesis. *Brj Haemat* 36:383-394, 1977.
- Taylor P., Martínez-Torres C., Méndez-Castellano H., Bosch V., Leets I., Tropper E. & Layrisse M. The relationship between iron deficiency and anemia in Venezuelan children. *Am J Clin Nutr.* 58:215-218, 1993.
- Ingenbleek Y., H.G. Van Den Schrieck, De Nayer P. & M. De Visscher. The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 24:633-641, 1975.
- Muhilal H. & J. Glover. Effects of dietary deficiencies of protein and retinol on the plasma level of retinolbinding protein in the rat. *Br J Nutr* 32:549-558, 1974.
- Bernard A., A. Vyskocyl, P. Mahieu & r. Lauwerys. Effect of renal

- insufficiency on the concentration of free retinol-binding protein in urine and serum. *Clin Chim Acta* 171:85-94, 1988.
28. Borish L., MS King, J.J. Mascali, S. Johnson, B. Coll & L.J. Rossenwasser. Transthyretin is an inhibitor of monocyte and endothelial cell interleukin-1 production. *Inflammation* 16:471-483, 1992.
 29. Correa C, I. Malavé, I. Carvajal, I. Rojas, C. Castillo & M. Pérez. Interleukin 1 in undernourished children. *Arch Ven Puer Pediatr*. 56:136-142, 1993.
 30. Schreiber G., G. Howlett, M. Nagashima, A. Millership, H. Martin, J. Urban & L. Kotler. The acute phase response of plasma protein synthesis during experimental inflammation. *J Biol Chem* 257:10271-10277, 1982.
 31. Felding P. & G. Fex. Rates of synthesis of prealbumin and retinol-binding protein during acute inflammation in the rat. *Acta Physiol Scand* 123:477-483, 1985.
 32. Birch H.E. & G. Schreiber. Transcriptional regulation of plasma protein synthesis during inflammation. *J Biol Chem* 261:8077-8080, 1986.
 33. Brenner D.A., M. Buck, S.P. Feitelberg & M. Chojkier. Tumor necrosis factor α -inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 85:248-255, 1990.
 34. Darlington G.J., D.R. Wilson, M. Revel & J.H. Kelly. Response of liver genes to acute phase mediators. *Ann NY Acad Sci* 557:310-316, 1989.
 35. Hirano T. Interleukin-6 and its reaction to inflammation and disease. *Clin Immunol Immunopath* 62:560-565, 1992.
 36. Bartalena L., A. Fasetti I.L. Glink & J. Robbins. Effects of interleukin-6 in the expression of thyroid hormone-binding protein genes in cultured human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *Mol Endocrinol* 6:935-942, 1992.
 37. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 389:39-48, 1982.
 38. Salimonu L.S. Soluble immune complexes, acute phase proteins and E-rosette inhibitory substance in sera of malnourished children. *Ann Trop Pediatr* 5:137-141, 1985.
 39. Rodríguez Plasencia B. Sepsis en desnutrición. Niveles de proteína C-Reactiva. Trabajo de grado para optar al título de Medicina Crítica Pediátrica. U.C.V. Enero 1993.
 40. Vahlquist A., P.A. Peterson & L. Wibell. Metabolism of the Vitamin A transporting protein complex. I. Turnover studies in normal persons and in persons with chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 3:352-262, 1973.
 41. Tracey K.J. & a. Cerami. Tumor necrosis factor in the malnutrition (cachexia) of infection and cancer. *Am J Trop Med Hyg* 47 (supl.1): 2-7, 1992.
 42. Plata-Salamn CR, Y. Omura & Y. Kai. Tumor necrosis factor and interleukin-1 β : suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res*. 448:106-114, 1988.
 43. Young V.R. & J.S. Marchini. Mechanisms and nutritional significance of metabolic responses to altered intakes of protein and amino acids, with reference to nutritional adaptation in humans. *Am J Clin Nutr* 51:270-289, 1990.
 44. Garlick P.J., D.J. Millward, W.P.P. James & J.C. Waterlow. The effect of protein deprivation and starvation on the rate of protein synthesis in tissue of the rat. *Biochim Biophys Acta*. 414:71-84, 1975.

Recibido: 12-09-1994

Aceptado: 21-05-1996