

ARCHIVOS
LATINOAMERICANOS
DE
NUTRICION

12



CONTINUACION DE
ARCHIVOS VENEZOLANOS DE NUTRICION



ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD
LATINOAMERICANA DE NUTRICION

VOL. XVI

SEPTIEMBRE 1966

N° 1

La Sociedad Latinoamericana de Nutrición (SLAN) fue fundada el 10 de Noviembre de 1965 durante el Congreso de Nutrición del Hemisferio Occidental, en la Ciudad de Chicago, Illinois, EE. UU. La primera Directiva está integrada por: Conrado Asenjo (Puerto Rico), Presidente; Pablo Liendo Coll (Venezuela), Vice-Presidente; Guillermo Arroyave (Guatemala), Secretario y Carlos Collazos (Perú), Tesorero; Vocales: Lucila Sogandares (Panamá); Marina Flores (Guatemala) y Rafael Ramos Galván (México).

Uno de los objetivos principales de la Sociedad es la publicación de una revista que recoja primordialmente todos aquellos resultados de las investigaciones que sobre nutrición se llevan a cabo en Latinoamérica, pero que también acogerá contribuciones científicas de otras regiones del mundo sobre esta materia. El Gobierno de Venezuela por medio del Instituto Nacional de Nutrición, ha cedido la revista Archivos Venezolanos de Nutrición. El Dr. Werner Jaffé (Venezuela) fue nombrado Editor General de dicha publicación, en la sesión de fundación de la SLAN.

Archivos Latinoamericanos de Nutrición será editado como órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, para la divulgación de conocimientos en el campo de la alimentación y de la nutrición pura y aplicada, en toda el área geográfica de la América Latina. En sus páginas se acogerán manuscritos en español, inglés, portugués y francés, tanto de miembros como de aquellos que no sean miembros de la Sociedad, y de cualquiera de las siguientes categorías: 1. Artículos de investigación original; 2. Artículos de revisión bibliográfica; 3. Artículos de nutrición aplicada; 4. Cartas al Editor (discusión y aclaración de conceptos científicos con base en hechos experimentales u observaciones, máximo 3 páginas).

El precio de la suscripción es de U.S. \$ 6.00 por volumen, incluyendo correo.

Dirección: Archivos Latinoamericanos de Nutrición, Apartado 2049.
Caracas, Venezuela.

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION

ORGANO OFICIAL DE LA

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NUTRICION

VOL. XVI

SEPTIEMBRE 1966

Nº 1

SUMARIO

	<u>Pág.</u>
<i>Editorial</i>	3
Nutrición e infección. — <i>Patricia E. Taylor y Carlos Tejada</i>	7
Response of Pre-School Children to high intakes of Haitian cereal-bean mixtures.— <i>Kendall W. King, William Fougere, Jean Foucauld, Gladys Dominique and Ivan D. Beghin</i>	53
La efectividad de la yodación de sal en la prevención del bocio endémico en Colombia.— <i>Roberto Rueda-Williamson, Franz Pardo Téllez, Francisco Piedrahita Hoyos, Jaime Ariza Macías y Luz Uribe Naranjo</i> ...	65
Enriquecimiento de harinas de trigo, blanca e integral, con suplementos de origen animal y vegetal.— <i>Roberto Jarquín, Pedro Noriega y Ricardo Bressani</i>	89
Estudios de prevalencia de la diabetes en el Uruguay.— <i>John M. Kalbfleisch, Kelly M. West y María Luisa Saldún de Rodríguez</i>	105
Variation in urinary excretion of urea and N-methyl nicotinamide during the day comparison with fasting levels.— <i>Melvin Lee and Guillermo Arroyave</i>	125

Niveles de colesterol sérico en grupos de población centroamericana. III. Bagaces, provincia de Guanacaste, Costa Rica. Interrelaciones entre vitamina A y carotenos y lípidos séricos.— <i>José Méndez, Emilio Briceño y Marina Flores</i>	133
“Kwashiorkor” and “Marasmus” in Jamaican infants.— <i>J. S. Garrow</i>	145
BIBLIOGRAFIA LATINOAMERICANA	155
LIBROS NUEVOS	159
NOTAS	161
Normas para la elaboración de los manuscritos	163

EDITORIAL

Este primer número de Archivos Latinoamericanos de Nutrición, órgano científico oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, representa la cristalización del ideal que desde hace algún tiempo se venía considerando dentro del círculo de aquellos interesados en investigaciones relacionadas con la nutrición y disciplinas afines.

En efecto, la necesidad de contar con una revista de esta naturaleza se había venido sintiendo en nuestro medio hacía ya algunos años, y vino a acentuarla aún más el ritmo creciente de la producción científica en el campo de la nutrición en este Hemisferio, no sólo en cuanto a cantidad, sino todavía más importante, en lo concerniente a calidad.

Ya durante la celebración de la Tercera Conferencia sobre los Problemas de Nutrición en la América Latina, significativo evento que se celebró en Caracas en 1953, se consideró extraoficialmente la creación de una revista latinoamericana de nutrición. Dos años más tarde, precisamente en diciembre de 1955, apareció en Archivos Venezolanos de Nutrición un editorial que bajo el título "Hacia una Revista Latinoamericana de Nutrición" dejaba vislumbrar el inicio del proceso evolutivo que habría de conducirnos lenta pero seguramente a la realidad del momento presente. En nuestro criterio, dicho editorial, que más que acertado merece el calificativo de casi profético, tuvo repercusiones muy amplias. Viene, pues, al caso reproducir aquí algunos párrafos del mismo:

"...La creación de una Revista Latinoamericana de Nutrición es una idea que viene plasmándose simultáneamente en varios países latinoamericanos. El Comité de Redacción de

Archivos Venezolanos de Nutrición ha visto con el mayor interés diversas comunicaciones provenientes de eminentes autoridades nutricionales de diversos países hermanos, donde se nos pide la publicación de trabajos de otros países; para nosotros, es no sólo una satisfacción, sino un alto honor el que nos hacen y desde ahora les anunciamos que nuestras páginas están abiertas para ellos.

También queremos expresar que compartimos el ideal común de la fundación de una Revista Latinoamericana de Nutrición. . . Esperamos, pues, con ansiedad los resultados de esta experiencia, pues sería para nosotros motivo de orgullo el haber contribuido en esta forma al logro del ideal común de la fundación de la Revista Latinoamericana de Nutrición.”

Al reunirse de nuevo, en el año de 1957, en la ciudad de Guatemala, la Cuarta Conferencia sobre los Problemas de Nutrición en la América Latina, este asunto fue considerado con más énfasis, organizándose una reunión específica en la que se dio el más amplio pensamiento a la posible fundación de una revista de nutrición de la América Latina. En el curso de estas sesiones, el Dr. Werner Jaffé hizo uso de la palabra y en nombre del Gobierno de Venezuela ofreció oficialmente Archivos Venezolanos de Nutrición para que se convirtiese en la proyectada revista. Recordamos que en esa memorable reunión participaron, además del Dr. Jaffé, los Dres. Riquelme, de Chile; Arroyave, Méndez y Guzmán, del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP); Collazos, del Perú; Rothman, de la Argentina; Santos, del Brasil; Zubirán y Cravioto (René), de México; Seijo de Zayas y Asenjo, de Puerto Rico; Cabezas de Allwood, de El Salvador; Bengoa, de la Organización Mundial de la Salud, y otros más.

Fue a instancias de este grupo que la Cuarta Conferencia sobre los Problemas de Nutrición en la América Latina acogió con beneplácito la idea de que se fundara una Revista de Nutrición de la América Latina y la incluyó entre sus recomendaciones finales, con el propósito de que culminase “como medio de difusión para las importantes actividades llevadas a cabo en el campo de la nutrición en la región”.

Por los motivos expuestos, al organizarse la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, y creando así el primer eslabón en esta cadena de eventos de tan significativa trascendencia, se

acordó dar preferencia especial a la fundación de una revista de alto nivel científico, cuya dirección estuviese a cargo de un cuerpo de redacción integrado por personas de la más alta y reconocida idoneidad en el campo de la nutrición y ciencias afines. El Comité de Redacción que hoy rige esta revista tendrá como tarea primordial la selección de trabajos, ofrecerá también crítica previa a los autores y se ocupará de ajustar a las reglas establecidas los manuscritos que se consideren aceptables para publicación, a fin de garantizar en todo momento el elevado nivel que se desea impartir a Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Se espera, en esta forma, que dicho órgano científico recoja en sus páginas lo más selecto de los trabajos que sobre nutrición se realizan en la América Latina, los países del Caribe y otros del Hemisferio, incluso de Norte América, así como de otras regiones del mundo.

Estas líneas llevan a todos los nutricionistas miembros y no miembros de la Sociedad, tanto del Continente Americano como del mundo en general, un mensaje muy sincero de exhortación para que colaboren en nuestro empeño, enviando sus manuscritos al Editor de Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Puesto que sus actuales lineamientos tienen, por decirlo así, visos mundiales, viene al caso señalar que en lo referente a idiomas se aceptarán artículos en español, inglés, francés y portugués, acompañados de un resumen, ya sea en inglés o en español, según lo requiera el caso. Creemos que, guiados por esta política, los trabajos que se den a conocer en esta revista se harán accesibles a un mayor número de lectores. Se solicita, asimismo, la más amplia colaboración para la Sección Bibliográfica Latinoamericana, asunto en que los diferentes Capítulos, Secciones o Sociedades Nacionales pueden serenos de mucha ayuda, organizando grupos que compilen para Archivos Latinoamericanos de Nutrición un extracto de lo que se publica en materia de nutrición en sus respectivos países.

Como es del conocimiento de los lectores, Archivos Latinoamericanos de Nutrición se ha convertido en el sucesor directo de Archivos Venezolanos de Nutrición, publicación ésta que fue fundada en 1949 por el Dr. Amando González Puccini (q. e. p. d.), cuando regía los destinos del Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela. No queremos, por lo tanto, poner punto final a estas líneas editoriales sin expresar nuestro más

profundo agradecimiento al Gobierno de Venezuela, que, a través del actual director de dicho Instituto, Dr. Miguel Octavio Russa, ha tenido a bien hacernos tan generosa aportación, cediendo todas las características de la publicación predecesora, incluso parte de los fondos de operación de esa revista, a fin de permitir que se transformase en el órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición.

Deseamos, asimismo, dejar constancia de nuestra sincera gratitud para con el Fondo Williams-Waterman y la Organización Panamericana de la Salud, por la valiosa ayuda de orden económico y técnico, respectivamente, que ambos organismos nos están proporcionando en esta empresa. Bajo sus auspicios, no dudamos de la estabilidad económica y administrativa de la naciente revista. Sin embargo, debemos tener muy presente que su éxito como revista científica de reconocida responsabilidad y prestigio dependerá exclusivamente de los artículos originales de alta calidad y valor que aparezcan en sus páginas. Este es el reto que nosotros, los miembros de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, tenemos que aceptar si pretendemos que, con el correr del tiempo, nuestra revista llegue a ser algún día una de primer orden en su género, que es, precisamente, lo que nos proponemos.

CONRADO F. ASENJO

Nutrición e infección¹

PATRICIA E. TAYLOR² Y CARLOS TEJADA³
Instituto Nacional de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)
Guatemala, C. A.

La asociación histórica entre el hambre y la pestilencia se remonta hasta los tiempos bíblicos. Ciertas enfermedades como la escarlatina, la difteria, la disentería, la fiebre tifoidea, el tifus, el cólera y la tuberculosis, no sólo cobran caracteres epidémicos durante épocas de hambruna sino, además, existe un sinnúmero de pruebas que confirman que el curso de tales dolencias, bajo estas condiciones, es aún más severo. Sin embargo, si bien es cierto que a menudo es difícil deslindar la nutrición de los muchos otros componentes que intervienen en el *modus operandi* de la relación entre huésped y parásito en épocas semejantes, numerosas observaciones clínicas y en el terreno, así como los resultados de diversos estudios experimentales (1-5) tienden a sustentar el punto de vista de que existe interrelación entre las deficiencias nutricionales y las infecciones, tanto en seres humanos como en animales de experimentación.

1. Esta investigación se llevó a cabo con asistencia financiera de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América (NIH), con sede en Bethesda, Maryland (Subvención No. AM-2353), organismo éste que tuvo a bien adjudicar dichos fondos para propósitos específicos de adiestramiento de graduados universitarios.
2. Los datos que aquí se presentan constituyen parte del trabajo de tesis elaborado por la Dra. Patricia E. Taylor, previo a obtener el título de Ph.D. en Bacteriología de la Escuela de Graduados de la Universidad de California, Estados Unidos. La Dra. Taylor trabajó en los Laboratorios de la División de Patología Clínica del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, como becaria de dicha Institución. La revisión de la literatura comprende hasta el año 1961.
3. En la época en que se efectuó este trabajo el Dr. Carlos Tejada desempeñaba el cargo de Jefe de la División de Patología Clínica del INCAP. En la actualidad es Jefe de la División de Enseñanza del Instituto. Publicación INCAP E-351.
Recibido 12-4-66.

I. PATRONES DE INTERACCION OBSERVADOS

El tipo específico de la interacción resultante entre la nutrición y las infecciones depende de muchas variables, y cambia de acuerdo con las circunstancias. Por ejemplo, el microorganismo o el estado de deficiencia involucrados bien pueden ser los factores determinantes. La extrema deficiencia de proteína dietética que se suscitó en las regiones central y occidental de Europa durante la Segunda Guerra Mundial se asoció a una incidencia cada vez mayor de tuberculosis. Por otro lado, las cifras en cuanto a incidencia y mortalidad por tifus, fiebre tifoidea, difteria, escarlatina, fiebre reumática y disentería bacilar, aparentemente descendieron (6).

A. Infecciones por Helminthos.

En la generalidad de los casos las infecciones por helminthos se agravan con las deficiencias nutricionales (7-9). Según parece, en el caso de casi todos los nutrientes investigados hasta la fecha, salvo unos cuantos, el estado carencial del organismo huésped favorece el desarrollo de los helminthos. La posible importancia de estas observaciones en la economía agrícola ha despertado creciente interés en lo referente a los efectos de la desnutrición sobre las infecciones ocasionadas por estos parásitos en los animales domésticos. De acuerdo con observaciones al respecto, el *Hemonchus contortus* (10) y el *Bunostomum trigonocephalum* (11) encuentran un ambiente muy propicio en las ovejas cuyas dietas son inadecuadas. La carencia de vitamina A en pollos infectados con *Ascariidia galli* (12) y las deficiencias múltiples (de vitaminas, proteína de origen animal y minerales) en perros infectados con *Ancylostoma caninum* (13, 14) se traducen en un pronunciado aumento, tanto en cuanto al desarrollo como al número de parásitos. Se ha podido constatar que las dietas deficientes incrementan la susceptibilidad de perros a tal grado que es factible infectarlos con *A. caninum* de la cepa felina que normalmente es específica a esta última especie. En ratas alimentadas con dietas deficientes en tiamina o riboflavina, Watt, en 1944, comprobó también una menor resistencia a las infecciones primarias y a las reinfecciones por *Nippostrongylus muris*, en contraste con la que presentaron animales testigo alimentados normalmente (15). Por otra parte,

la disminución de los carbohidratos de la dieta, tanto en cantidad como en calidad, produjo efectos adversos en el establecimiento y desarrollo de *Hymenolepis diminuta* en ratas (16, 17); y la administración de dietas de bajo contenido de calcio y fósforo detuvo el desarrollo de *A. galli* en pollos (18).

B. Infecciones por Protozoarios

En el caso de los protozoarios se observa, tanto sinergismo, en que la deficiencia actúa a favor del parásito, como antagonismo, en que la deficiencia actúa a favor del huésped. Estudios epidemiológicos llevados a cabo en los Estados Unidos de América por Alexander y Meleney (19) y en Sud Africa por Elsdon-Dew (20) han demostrado que los protozoarios intestinales, en particular la *Entamoeba histolytica*, son generalmente sinérgicos con la desnutrición. Se encontró, por ejemplo, que las dietas inadecuadas guardaban cierta asociación con algunas formas severas de amebiasis. Las deficiencias de vitaminas (B y C, respectivamente) pueden inducir, en monos portadores crónicos de *E. histolytica*, el desarrollo de amebiasis clínica (21), y en conejillos de Indias, infectados en el interior del ciego con trofozoitos de *E. histolytica*, un mayor grado de susceptibilidad y mortalidad que en animales alimentados con dietas completas (22).

En el caso de los protozoarios de la sangre, especialmente los parásitos del paludismo, éstos en la mayoría de los casos son afectados adversamente por el estado nutricional inadecuado del huésped, observación ésta que concuerda con los sucesos descritos por Ramakrishnan (23) durante la época de hambre que azotó a Bengala en 1943. Corrientemente las pautas observadas señalan dependencia específica del parásito a ciertos nutrientes. Las deficiencias de ácido pantoténico (24) y de riblofavina (25) en pollos, y las de piridoxina y ácido para-aminobenzoico, así como de biotina, en ratones (26, 27), guardan cierta relación con el descenso de parasitemia en los períodos posteriores a infecciones sanguíneas inducidas con varias especies de *Plasmodium*. La eliminación de *P. berghei*, *P. knowlesi* y *P. cynomolgi* en ratas y monos alimentados con dietas lácteas (28, 29) se atribuyó a la falta de ácido para-aminobenzoico en la dieta (28). La deficiencia de ácido ascórbico en monos, modificó y prolongó el curso de infeccio-

nes producidas por *P. knowlesi*, que en el caso de animales normales, produce una infección aguda que rápidamente se convierte en fatal (30).

Menos frecuentes son los informes de una acción sinérgica entre las infecciones palúdicas inducidas experimentalmente y las deficiencias nutricionales (31-33). Por ejemplo, Seeler y Ott, en pollos deficientes en riboflavina, constataron que a pesar de que la parasitemia disminuyó después de una infección por *Plasmodium lophurae*, la susceptibilidad aumentó, a juzgar por las tasas de mortalidad observadas (25). Dichos autores también encontraron que, ocasionalmente, un exceso de nutrientes, sobre todo cuando se administraban cantidades excesivas de éstos a animales de por sí ya deficientes, podía afectar su grado de resistencia o de susceptibilidad a las infecciones por parásitos del paludismo (32).

La interrelación entre las infecciones por *Trypanosoma* y la nutrición en animales de experimentación ha sido objeto de cierta controversia (34-36).

C. Infecciones Bacterianas

Las interacciones entre los trastornos nutricionales y las infecciones bacterianas son, por lo general, sinérgicas. En particular, el efecto de la desnutrición sobre la tuberculosis ha sido tema de muchas publicaciones. Los estudios llevados a cabo en Europa durante la Segunda Guerra Mundial por Faber (37), Kühnau (6) y Leyton (38), sustentaron cierta asociación entre la ingesta dietética inadecuada y un aumento en la incidencia de tuberculosis, y corroboran en gran medida la importancia de la nutrición en la patogénesis de dicha enfermedad. Se ha tratado de definir los efectos de factores dietéticos específicos como las vitaminas A y C, los ácidos grasos y las proteínas, sobre la resistencia a la tuberculosis en diversas especies de animales, pero ha sido la influencia de las distintas concentraciones de la proteína en la dieta sobre el curso de la enfermedad en ratones, conejillos de Indias y hamsters, la que ha suscitado mayor atención. Así, se ha notificado sinergismo (39-42), antagonismo (40, 43) y ausencia total de interacción (44-46). Hedgecock (47), por su parte, ha subrayado la importancia de los ácidos grasos en la determinación del efecto de la proteína dietética.

También ha sido tema de mucho interés la relación entre el estado nutricional y otras infecciones de origen bacteriano. No sólo se cuenta con estudios de naturaleza no específica en humanos, como los de Riddle y colaboradores (48), y en animales de experimentación, como los de Hitchings y Falco (49) y los de Watson y otros (50), sino también se ha investigado la influencia de ciertas deficiencias específicas sobre el curso de la infección bacteriana. La susceptibilidad aumentada de ratones a los neumococos (51, 52), a la *Salmonella* (53, 54), a *Staphylococcus* y *Mycobacterium* (55-58), ha sido asociada con las deficiencias nutricionales, ya sea de riboflavina, tiamina, piridoxina o proteína. Hess (59) en el curso de sus trabajos encontró mayor frecuencia de difteria en niños que padecían de deficiencia clínica de vitamina C.

En algunos estudios realizados en este rubro no se constató interacción entre las infecciones bacterianas y la ingesta reducida de ciertas vitaminas (51, 60). Es posible que el origen de los resultados contradictorios obtenidos en lo referente a ciertos organismos, radique en el hecho de que las condiciones experimentales usadas fueron diferentes, sobre todo en lo que respecta a la ruta de infección. Por ejemplo, en el caso del *Pneumococcus* tipo I, Wooley y Sebrell (52) encontraron que las deficiencias de riboflavina y tiamina en ratones, incrementaban la susceptibilidad de estos animales a la infección intranasal, pero en otros experimentos en que los organismos fueron administrados por vía intraqueal, tales deficiencias, según observaron Robinson y Siegel, no tuvieron efecto alguno (51).

Se ha comprobado a menudo que una disminución en la ingesta de alimentos aumenta la susceptibilidad a la infección, hallazgo éste que se asocia a dietas diseñadas especialmente con deficiencias en vitaminas específicas (53, 54, 61). Como sucede con los parásitos del paludismo, el exceso de nutrientes también puede alterar la susceptibilidad a las infecciones bacterianas (52).

D. Infecciones por *Rickettsias*

Se ha visto, a través de los siglos, que la elevada mortalidad producida por el tifus se asocia a la escasez de alimentos, pero son pocas las investigaciones epidemiológicas con-

troladas con que se cuenta para sustentar esta asociación. En experimentos llevados a cabo en conejillos de Indias y/o en ratas, se ha encontrado que la privación de todas las vitaminas (62), de vitamina C (63), de riboflavina (64), de ácido pantoténico, de tiamina y de todas las vitaminas del complejo B, así como de proteína (65), actúa sinérgicamente con el tifus murino.

La administración de cantidades subóptimas de vitamina A (64), piridoxina, colina, ácido nicotínico o ácido para-aminobenzoico, no tuvo, sin embargo, ningún efecto (65). La inanición produjo cambios en el tipo de reacción de conejillos de Indias, después de infectados éstos con rickettsias de tifus por inoculación intraperitoneal (66). Los ratones y huevos embrionados a los que se administró ácido para-aminobenzoico presentaron tasas sumamente reducidas de mortalidad por inoculación con rickettsias productoras de tifus (67).

E. Infecciones por Virus

Las limitaciones en la ingesta de alimentos, o las deficiencias en los factores esenciales del crecimiento (varias vitaminas y aminoácidos) generalmente retardan el progreso de, o alteran por completo el carácter de los diversos tipos de infecciones virales. En los humanos se ha observado muy ocasionalmente interacción entre el estado nutricional y las infecciones por virus. Se ha podido comprobar que la difusión generalizada del virus de herpes simplex, con desenlace fatal (68), y el agravamiento de la hepatitis infecciosa (69) estaban asociadas con una nutrición inadecuada. En el campo de la experimentación animal se dispone de numerosos estudios en algunos de los cuales se pudo establecer que el resultado de la interacción dependía del período de deficiencia alimentaria (70-73) y de la edad de los animales (73, 74).

Se ha observado menor susceptibilidad de las aves al virus del sarcoma de Rous (75); de los conejillos de Indias al virus de la fiebre aftosa (76), y de conejos al virus de la vaccinia (77, 78) cuando dichos animales padecen de desnutrición.

Las consecuencias de la deficiencia proteica sobre el curso de las infecciones por virus ofrece variaciones. Así, en ratones alimentados con dietas de bajo contenido en proteínas se ha observado incremento (79, 80), disminución (73) y leves

(81) o ningún cambio (82) en cuanto a su susceptibilidad a diversas infecciones por virus. La deficiencia de triptofano puede causar en los ratones cambios notables en el cuadro clínico de las infecciones producidas por el virus GD VII de Theiler (82).

Estudios efectuados por Weaver en ratas, relativos a la interacción entre la deficiencia de vitamina A y la poliomieltis (83), y por Gyorgy y colaboradores (84) también en ratas, sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D y la coriza, sugieren sinergismo. Sin embargo, debe anotarse que hasta el momento las investigaciones más extensas encaminadas a determinar el efecto de las deficiencias vitamínicas sobre las infecciones virales, se han llevado a cabo con vitaminas del complejo B. Se ha podido establecer asociación entre la deficiencia de tiamina y una mayor resistencia de los ratones a infecciones por el virus GD VII de Theiler (85) y por los virus de la poliomieltis de Lansing (85, 86), así como entre dicha deficiencia y una mayor resistencia de los pollos a los virus de la encefalomieltis aviar (74). La deficiencia de esta vitamina modificó el cuadro clínico de las infecciones producidas por el virus de la encefalitis equina occidental en ratones (87), si bien en los monos no afectó el curso de la infección por los virus de la poliomieltis de Lansing (88). Se ha investigado, asimismo, la influencia de deficiencias de riboflavina (89), ácido pantoteico (90), piridoxina (70, 72, 91), inositol y biotina (91) sobre las infecciones producidas por los virus de la poliomieltis de Lansing y por el virus GD VII de Theiler, con resultados que, a menudo, no revelaron ningún efecto. Ocasionalmente hubo acción antagonica entre la infección y la deficiencia, pero sólo se constató sinergismo en uno que otro caso. En otros experimentos con pollos, las dietas bajas en ácido fólico se tradujeron en una mayor resistencia de las aves al virus del sarcoma de Rous, según apreciaron Little y colaboradores (92).

Otros estudios relacionados con la interacción entre vitaminas del complejo B y las infecciones por virus, llevados a cabo por Sabin en 1941 (93), tuvieron por meta determinar el efecto que las deficiencias dietéticas de estas sustancias ejercen sobre el desarrollo de la "resistencia a la maduración". Tales estudios revelaron que la falta de tiamina y riboflavina

en la dieta materna, durante el período de la lactancia, evita que en ratones en proceso de crecimiento se desarrollen los cambios estructurales y tisulares que sirven de barrera a la penetración e invasión del sistema nervioso por parte de diversos virus neurotrópicos cuando éstos se inoculan periféricamente. Las deficiencias de tiamina, riboflavina, vitamina E o factores múltiples como la proteína, los carbohidratos y las grasas, en las dietas de ratones de dos semanas de edad, produjeron efectos muy semejantes. Se observó, asimismo, que una vez establecidas estas barreras en los animales que habían alcanzado un desarrollo completo, la dieta no tuvo ningún efecto.

Se ha comprobado que las deficiencias dietéticas de minerales estimulan la susceptibilidad a ciertas infecciones virales (94) y aumentan la resistencia hacia otras (95). En cambio, hubo instancias en que no se observó alteración alguna en cuanto al grado de susceptibilidad (95, 96).

F. Las Infecciones y las Anemias

Otro de los efectos que los microorganismos ejercen sobre el huésped y el cual puede que esté relacionado con la nutrición, es el desarrollo de anemias. Las infecciones bacterianas (97, 98), por helmintos (9) y por plasmodios (99) pueden producir anemia. De acuerdo con Béhar y colaboradores (100), en el síndrome pluricarenal de la infancia sin complicaciones, la anemia es generalmente de carácter leve, normocítica o macrocítica y con cierto grado de macronormoblastosis, pero al surgir infecciones colaterales, dicha anemia puede convertirse en severa. No siempre se logra una respuesta favorable de este tipo de anemias a la administración de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, nutrientes éstos que son generalmente los requeridos para la restauración de un cuadro sanguíneo normal. Según Woodruff (98) en estos casos es necesario instituir tratamientos para combatir la infección en sí y también para mejorar el estado proteico.

Las infecciones bacterianas inducidas experimentalmente en perros (101) y en conejillos de Indias (102), así como las infecciones naturales en monos (103) han sido asociadas con el desarrollo de anemias. Se ha encontrado también que a los abscesos estériles producidos con trementina sigue una hemopoyesis retardada (101-104).

G. Infecciones no Aparentes o Latentes

De acuerdo con Zucker y Zucker (105), Meyer (106) y Pinkerton y Swank (107), las deficiencias nutricionales pueden acelerar o inducir infecciones no aparentes o latentes. En contraste, Haas y colaboradores han encontrado también que los estados carenciales fomentan el desarrollo de infecciones en los animales, sin que éstos presenten signos manifiestos de enfermedad (108). De manera similar, se pueden provocar infecciones por virus latentes en cultivos tisulares mantenidos en medios incompletos (108, 109) e inducir la producción de virus infecciosos por el agregado de un medio de nutriente más completo (110-113).

H. Influencia de las Infecciones sobre el Estado Nutricional

Las infecciones, como lo comprobaron Campbell por un lado (114) y Scrimshaw *et al.*, por el otro (115), pueden ejercer cierta influencia sobre el estado nutricional. Por ejemplo, las infecciones bacterianas y parasitarias del tracto intestinal (116-118), las infecciones causadas por protozoarios (119) y algunas otras por virus (120), se cuentan entre los tipos de "stress" infeccioso que intervienen en la precipitación del SPI en pacientes con deficiencia proteica latente.

De manera semejante, las infecciones pueden ser un factor contribuyente de importancia en el desarrollo de las deficiencias clínicas de vitaminas en sujetos desnutridos. Moore y Sharman (121) pudieron establecer que después de una infección severa, los niveles séricos de vitamina A descendían, y ya en 1892 Spicer (121a) observó que un episodio infeccioso precipitaba la xeroftalmia y la queratomalacia. Hess (122) dio cuenta del desarrollo de púrpura hemorrágica en un caso de escorbuto "latente" al cual se sobrecargó una infección. Otras investigaciones realizadas por Smith y Woodruff (123) revelan que en más del 50% de los casos de disentería que surgieron entre un grupo de prisioneros de guerra también se desarrolló beriberi.

II. MECANISMOS DE INTERACCION

Muchas son las variables y los posibles mecanismos que se han juzgado responsables de los diversos tipos de interac-

ción entre las infecciones y la nutrición que se dieron a conocer en el capítulo precedente. Los siguientes constituyen los más importantes.

A. *Constitución Genética*

No obstante que el factor genético no excluye la intervención e importancia de otros factores, sí ocupa, sin embargo, un lugar preponderante en la determinación primordial de si la nutrición puede ejercer o no un efecto mensurable sobre el curso de las infecciones. En vía experimental se ha demostrado que en el campo de las enfermedades infecciosas, la nutrición del huésped opera dentro de un marco genético, el cual puede definirse como el área en que los organismos huéspedes genéticamente heterogéneos se enfrentan con poblaciones de microorganismos también heterogéneos desde el punto de vista genético (124-126).

B. *Requerimientos de Crecimiento del Parásito*

La mayoría de los agentes infecciosos deben satisfacer, para su supervivencia y reproducción, ciertos requerimientos metabólicos específicos. Es, pues, lógico suponer que todo aquello que interfiera con estos requerimientos altere el curso de su desarrollo. Dicho proceso, sin embargo, no es tan sencillo como parecería a simple vista y debe tenerse en cuenta que los sucesos metabólicos que influyen en la invasión microbiana y su consiguiente multiplicación en los tejidos del huésped, constituyen un complejo conjunto de interacciones, a menudo sutiles, entre el parásito y una gran variedad de células corporales. La diferencia entre la provisión de nutrientes disponibles en el organismo huésped y requeridos para su metabolismo, por una parte, y las necesidades nutricionales del patógeno invasor y su progenie, por la otra, pueden ser un factor determinante en la secuencia de eventos que orienten el curso de la infección y el desarrollo de la enfermedad.

El hecho de que los virus dependen del metabolismo de las células del huésped ha sido corroborado por amplios estudios sobre las alteraciones en el metabolismo celular producidas por la depauperación de nutrientes, entre los cuales cabe citar los de Daniels y colaboradores (127), Darnell y Eagle (128)

así como los de Chang (129). Es, pues, probable que las reacciones antagónicas que a menudo se observan entre las deficiencias nutricionales y las infecciones por virus puedan explicarse en base a esa dependencia.

El animal huésped puede compensar la alteración de las rutas metabólicas mediante la disponibilidad de enzimas y nutrientes alternativos. Por ejemplo, en el caso de la nutrición humana, el organismo no requiere cistina ni tirosina si recibe metionina y fenilalanina en cantidades adecuadas. Bader y Morgan (110) han comprobado que los aminoácidos cistina y tirosina son necesarios para que el virus de la psitacosis crezca en cultivos de tejido. Observaciones de esta índole, entre ellas las de Cushing y Morgan (130) y las de Horsfall (131), han desempeñado un papel importante en la búsqueda de inhibidores del crecimiento viral para la terapia de infecciones con virus específicos. Sin embargo, ninguna de las sustancias que hasta la fecha se ha sometido a ensayo han resultado ser del todo satisfactorias, y hasta se ha encontrado que algunas de ellas, en vez de suprimir la infección, la favorecen (132).

La respiración tisular activa estimula la reproducción de virus y las rickettsias se multiplican mejor cuando la actividad metabólica del tejido huésped se encuentra reducida (133, 134). Burnet y Freeman (135) señalan que el aumento en el potencial de óxido-reducción de dichos tejidos da acceso a la abundante provisión de oxígeno que las rickettsias en proceso de proliferación entre los requerimientos de virus y rickettsias nutricionales son generalmente antagónicas a las infecciones por virus, mientras que en el caso de las infecciones por rickettsias, el sinergismo ocurre más a menudo. Ciertos factores, entre ellos la deficiencia de riboflavina, como lo señalan Pinkerton y Bessey (64) y Fitzpatrick (65), propician el desarrollo de las rickettsias en el organismo animal, probablemente entorpeciendo el metabolismo celular. A la inversa, Greiff y Pinkerton (136) establecieron que el ácido para-aminobenzoico inhibe la multiplicación de las rickettsias al incrementar la actividad respiratoria de las células del huésped.

Son raros los ejemplos de interferencia producida por el metabolismo alterado del huésped en el metabolismo bacte-

riano; igualmente escasas son las reacciones antagónicas entre las deficiencias nutricionales y las infecciones bacterianas. Sin embargo, algunos estudios experimentales en ratones en los que se usaron mutantes avirulentos, con requerimientos de purina, de *Klebsiella pneumoniae* (137), *Pasteurella pestis* (138), *Salmonella typhosa* (139) y *Pseudomonas pseudomallei* (140) han demostrado que si puede haber cierta relación entre la virulencia del mutante y la disponibilidad de purina en el huésped.

De manera similar a las infecciones bacterianas, las infecciones por helmintos son generalmente sinérgicas con las deficiencias dietéticas y suministran unos cuantos ejemplos (16-18) en los que el resultado de su interacción con las deficiencias nutricionales de que adolece la dieta del huésped, se atribuye a las necesidades metabólicas del parásito. Se ha encontrado uno que otro caso en el que las dietas deficientes actúan sobre las infecciones por helmintos en dos sentidos opuestos. En ratones alimentados con una dieta a base de levadura torula, deficiente en factor III, vitamina E y cistina, De Witt (141, 142) observó cierto retardo en el desarrollo y en las actividades fisiológicas del *Schistosoma mansoni*, así como descenso en la resistencia natural del animal huésped.

Los protozoarios, con un alto grado de dependencia parasítica, especialmente los plasmodios, parecen reaccionar de la misma manera que los virus. Existen muchos casos en que, aparentemente, las deficiencias nutricionales reducen su grado de crecimiento y favorecen a la vez la resistencia del huésped. Estudios hechos tanto *in vivo*, por Brackett *et al.* (24), como *in vitro*, por Trager (143-145), con diversas especies de *Plasmodium*, indican que es posible que cada etapa evolutiva del parásito tenga requerimientos nutricionales específicos que pueden influir en el sentido en que se incline el equilibrio entre el huésped y el parásito, según las alteraciones a que se someta la dieta del huésped. En la nutrición de los plasmodios, Glenn y Manwell (146), Geiman y otros (147) y Trager (148) encontraron que aparentemente el ácido para-aminobenzoico ocupa un lugar de particular importancia, y en relación con este asunto cabe citar que la eliminación de diversas especies de *Plasmodium* en ratas y monos alimentados a base de una dieta láctea (28, 29) fue atribuida a la falta de ácido para-aminobenzoico en dicha dieta (28).

Allison y Clyde (149) comprobaron que en contraste con niños cuyos niveles de enzimas eran normales, un grupo de niños africanos que padecían de deficiencia de dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato en los eritrocitos, presentaban tasas y recuentos de paludismo por *Plasmodium falciparum* significativamente más bajos. Los plasmodios requieren glutación (150, 151) y dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (152), que cataliza el primer paso que controla el desvío ("shunt") del monofosfato de hexosa en el metabolismo intermediario de los glóbulos rojos (153). Es probable que en las células deficientes en enzimas la presencia de cantidades sub-normales de estas dos sustancias tenga como resultado la inhibición del desarrollo pleno del *P. falciparum*.

C. Alteraciones en la Flora Intestinal

En todo estudio encaminado a dilucidar asociaciones entre el huésped y microorganismos debe tenerse presente la ecología de estos últimos en su *habitat* natural, ya que los microorganismos que integran la microflora del lumen intestinal se han adaptado a cierta relación simbiótica con el huésped. Se ha logrado un equilibrio adecuado entre el complicado mosaico que constituyen las interacciones bacterianas (competencia, antagonismo, mutualismo y comensalismo) por un lado, y su asociación con el animal huésped, por el otro. Por lo tanto, el menor desequilibrio puede traducirse en consecuencias provechosas o perjudiciales, no sólo para el huésped, sino también para los parásitos simbióticos y potencialmente patógenos.

La naturaleza de la flora bacteriana intestinal puede ser determinada por la dieta al crear éstas condiciones intraintestinales que estimulan o impiden el establecimiento y desarrollo de determinados microorganismos (154-156). En el desarrollo del SPI en niños con deficiencias proteicas subyacentes (157) se ha podido establecer la participación, como factores precipitantes de ese síndrome, de trastornos cuantitativos o cualitativos en las bacterias intestinales que sintetizan (158, 159) o metabolizan (160), no sólo las vitaminas, sino también los aminoácidos.

Los hallazgos de ciertas investigaciones señalan que las interrelaciones microbianas pueden desempeñar un papel de

importancia en la determinación de la patogenicidad microbiana y en el desarrollo de enfermedades producidas por parásitos intestinales (161-163). En conejillos de Indias alimentados con cierta dieta sintética suplementada se ha constatado que los cambios en la microflora normal del intestino, que resultan en la asociación favorable entre amebas y bacterias (162), son un factor responsable del desarrollo de un tipo severo y fulminante de infección por *Endamoeba histolytica* (156). En animales alimentados con una dieta comercial no se observó esta relación entre los microorganismos, y la infección resultante fue de menor severidad (162).

D. Trastornos en el Metabolismo del Huésped

La precipitación de deficiencias nutricionales por las infecciones bien puede resultar del alza del nivel metabólico del huésped, con el consiguiente aumento de sus requerimientos de nutrientes esenciales, los cuales exceden las reservas orgánicas disponibles. También pueden surgir a causa de la depleción del depósito de nutrientes del huésped por parte del organismo invasor.

De acuerdo con Hunter (8) y con Scrimshaw y colaboradores (164), las infecciones a menudo van acompañadas de pérdida de peso o detención del crecimiento del huésped, que constituyen índices probables de un rezago en la actividad metabólica. Woodward y Miralgia (165) han comprobado también cierta reducción en la actividad de aquellas enzimas que participan en el metabolismo energético de ratas infectadas con *Pasteurella tularensis*.

Entre los primeros investigadores que demostraron que las infecciones pueden ejercer un efecto desfavorable sobre el balance de nitrógeno se cuenta MacCallum (166). En el curso de la mayoría de enfermedades y traumas agudos la proteína puede ser destruída y excretada en proporciones excesivas principalmente en forma de urea y de nitrógeno. A juicio de Peters y Van Slyke (167), este fenómeno, conocido como "desnutrición tóxica de la proteína", no depende, aparentemente, de la presencia de fiebre o de la destrucción de los tejidos enfermos. Se ha notificado aumento en la excreción de nitrógeno urinario y cierta dificultad en mantener el equilibrio de nitrógeno en pacientes de fiebre tifoidea (168), eri-

sipela (169), neumonía e infecciones por estreptococos (170), paratifoidea y pielonefritis (171), paludismo (172), meningitis (173), infecciones producidas por la cepa 17-D de la fiebre amarilla (174), y varicela (175). En las diarreas infecciosas, la absorción y retención reducidas de nitrógeno pueden actuar conjuntamente, y al igual de lo que sucede con cada uno de estos mecanismos actuando por si solos, pueden tener graves repercusiones en niños con deficiencias proteicas latentes (176).

La restricción dietética en el caso de niños con infecciones intestinales y de otra índole (164) y la administración a éstos de fuertes purgantes para la eliminación de parásitos ("lombrices"), que a menudo y erróneamente se les considera como los factores responsables de la diarrea de que adolecen (177), también pueden tener como resultado la deficiencia de proteínas. En las enfermedades crónicas, cuando la respuesta catabólica, o sea la "destrucción tóxica" de la proteína no suele ocurrir (173, 178, 179), es posible que se produzcan pérdidas de nitrógeno con la consiguiente hipoproteïnemia, ya sea como consecuencia de la misma enfermedad (cirrosis del hígado, por ejemplo), de una menor ingesta proteica (que acompaña a la anorexia), o de una mayor pérdida de proteína a través de mecanismos diversos como la expectoración en las infecciones pulmonares crónicas (180).

Otro de los mecanismos a través de los cuales estas infecciones precipitan los estados de deficiencia subclínica puede ser, a juicio de Venkatachalam y Patwardhan (181), la apropiación del nitrógeno de los alimentos del huésped por los helmintos intestinales. Stewart (182), por su parte, considera probable que las enzimas antiproteolíticas sintetizadas por los helmintos ocasionen daños adicionales al proteger a los parásitos de ser disueltos por los jugos digestivos del huésped, y retardar, según Bueding (183), la digestión intestinal de la proteína dietética por parte del huésped. Como observaron Rappoport y colaboradores (184), las diarreas y la irritación mecánica del intestino que producen los patógenos intestinales también pueden perjudicar la función intestinal reduciendo el tiempo necesario para la absorción de nutrientes; además, Smith (9) encontró que pueden también eliminar o alterar en parte aquella flora intestinal cuya biosíntesis de vitaminas es provechosa para el huésped.

Se ha informado que los episodios infecciosos afectan adversamente el metabolismo de la vitamina A (185-187) y de la vitamina C (188-192). Durante tales episodios puede suceder que la utilización de estas vitaminas sea ineficaz o bien se incremente, y que la absorción de las mismas se reduzca. Es, pues, fácil concebir la precipitación de una avitaminosis franca en los estados de deficiencia vitamínica subclínica, sobre todo si el curso de la enfermedad se prolonga.

Las infecciones pueden conducir a la anemia por diversas rutas. Es probable que la apropiación del parásito de grandes cantidades de vitamina B₁₂ en el intestino del huésped haya contribuido al desarrollo de la anemia hiper crónica y macrocítica que Von Bonsdorff (193) encontrase asociada a infecciones por *Diphyllobothrium latum*. Como lo señalan Platt y Wadsworth, (194) la anemia por anquilostomiasis equivale a la pérdida crónica de sangre, y varios investigadores han podido comprobar que en los casos de anemia asociada a una variedad de infecciones los niveles de hierro en el plasma se encuentran disminuidos (195, 196). No obstante, las anemias de este tipo no responden a la terapia ferrosa, fenómeno que Cartwright y colaboradores (195) explican sugiriendo que ello se debe a cierta anormalidad en el metabolismo intermedio, que desvía el hierro a los tejidos haciéndolo así inaccesible para la formación de hemoglobina. Sin embargo, en opinión de Greenberg y colaboradores (196), el factor responsable en estos casos es cierta incapacidad de la médula ósea de utilizar el hierro para la síntesis de la hemoglobina, más bien que la falta de acceso al hierro. Platt y Wadsworth (194) subrayaron la importancia que la disponibilidad de la proteína tiene para la síntesis de la hemoglobina. Cuando hay una infección, las reservas proteicas se reducen por "destrucción tóxica", pérdida del apetito, apropiación de las proteínas en el intestino por los parásitos, o pérdida de las mismas por hemorragia, como sucede en el caso de la anquilostomiasis. Como se dijo ya, cualesquiera deficiencias nutricionales latentes concomitantes pueden agravar estas situaciones. Aún más, las infecciones pueden perturbar en alguna forma los factores fisiológicos que rigen la eritropoyesis, ocasionando déficits en la hormona de origen pituitario que estimula el proceso eritropoyético (197, 198).

E. Respuesta de los Anticuerpos

Muchos investigadores han interpretado la interferencia con la formación de anticuerpos de tipo inmunológico clásico, como el factor responsable de los efectos nocivos que la deficiencia nutricional ejerce en la resistencia a las infecciones.

La carencia de vitaminas, en ratas, puede afectar ostensiblemente la respuesta de anticuerpos a los antígenos, tanto de origen bacteriano (toxoides diftérico) como humano (eritrocitos) (199, 200), y a los antígenos de los virus (201) y de las rickettsias (202-204). No menos importantes son los hallazgos de Long (205) y Axelrod (206) en el sentido de que, por lo menos en conejillos de Indias y en ratas, un estado de nutrición adecuada es requisito indispensable durante el primer contacto con un antígeno dado, así como en los contactos subsiguientes, para que se produzca una respuesta normal primaria y secundaria. Varios investigadores, entre ellos Schneider y colaboradores (207), Axelrod (206), Parkes (208) y Axelrod *et al.* (209), han observado en el curso de sus experimentos con animales, que las deficiencias vitamínicas causan la suspensión de reacciones de hipersensibilidad en dichos animales. Por otro lado, Zucker y otros (210) no lograron confirmar ninguna asociación entre la resistencia de ratas deficientes en piridoxina a las infecciones por *Corynebacterium kutscheri*, por una parte, y la producción de aglutininas específicas, por la otra.

Es posible que los procesos fisiológicos responsables de los trastornos en la síntesis de anticuerpos que ocasionan las deficiencias vitamínicas, involucren perturbaciones del metabolismo de los antígenos y alteraciones en las células que sintetizan los anticuerpos; puede ser también que la ausencia de vitaminas interfiera con las reacciones anabólicas y catabólicas que tienen por resultado el mantenimiento de cierto equilibrio (211) entre el ritmo de la síntesis y la liberación de anticuerpos de los sitios productores de éstos, por un lado, y la tasa de destrucción de los anticuerpos circulante, por el otro (199). A través de ciertos estudios en cuyo desarrollo se utilizaron técnicas con trazadores radiactivos, algunos investigadores entre los cuales cabe citar a Gros y colaboradores (212) y a Green y Anker (213), han demostrado que la globulina del suero no es precursora de anticuerpos, sino más

bien que los anticuerpos se sintetizan *de novo* a partir de los aminoácidos. Por lo tanto la acción del antígeno no sería, como antes se pensaba, la de servir como patrón para la conversión de la globulina gamma ya formada, en anticuerpos, sino como un estímulo para la desviación del proceso o procesos de síntesis normal de la globulina gamma hacia la formación de globulinas con reacción específica de anticuerpos. Son las etapas conducentes a esta desviación las que pueden verse afectadas por las deficiencias nutricionales. Se ha podido comprobar, en la mayoría de los últimos experimentos con animales, que la inanición que acompaña a las deficiencias vitamínicas no es, al parecer, el factor responsable del descenso en la tasa de formación de anticuerpos.

Las proteínas desempeñan también un papel de importancia en la producción de anticuerpos, ya sea como abastecedores de los aminoácidos precursores requeridos por los anticuerpos, o bien como metabolitos que directa o indirectamente influyen en la formación de los mismos. La producción de aglutininas, en conejos, en contra de los bacilos de la fiebre tifoidea preservados en formalina (214); el desarrollo de anticuerpos a los eritrocitos de ovejas (215) y a los neumococos, en ratas (216), y los títulos de neutralización, en ratones, después de haber sido inmunizados con el virus de la encefalomiелitis equina occidental (217), se han encontrado todos disminuidos en los estados de deficiencia proteica inducida por plasmaféresis o por restricción dietética. Wissler (216) ha destacado la importancia de las reservas de proteína en la producción de anticuerpos.

A pesar de hallazgos positivos en animales de laboratorio, los datos de que se dispone en cuanto a la relación entre la desnutrición y la formación de anticuerpos en los seres humanos se limitan a pocos estudios, cuyos resultados son contradictorios e inconclusos. Las observaciones de Wohl *et al.* (180) en pacientes con niveles séricos de albúmina de menos de 4 g%, de Olarte y otros (218) en niños con desnutrición primaria crónica, y de Hodges y colaboradores (219) en hombres adultos con deficiencia de piridoxina inducida experimentalmente, sugieren cierta reducción en la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la fiebre tifoidea, y a los toxoides de la difteria y del tétanos, respectivamente. Otros in-

vestigadores, en cambio, no han encontrado ninguna relación entre la desnutrición severa (220) o estado proteico, y la producción de anticuerpos en humanos (221-225). Bien puede ser que los resultados en humanos se deban al hecho de que a los pacientes sometidos a investigación a menudo se les administra durante el período experimental, dietas terapéuticas ricas en proteína. Bajo estas circunstancias, es posible que la rápida repleción de las reservas proteicas ejerza un efecto favorable en la capacidad de sintetizar anticuerpos de los sujetos inicialmente desnutridos. Hay que tener presente también que el grado de deficiencia proteica inducido en los animales es generalmente mucho más drástico del que ocurre en el hombre como consecuencia del hambre o de la enfermedad. Es poco probable, además, que se observe deficiencia proteica pura en poblaciones cuya ingesta de calorías y vitaminas es adecuada (4). Por último, la formación de anticuerpos constituye sólo una fase de la respuesta del huésped a las infecciones, como se evidencia en la resistencia a las infecciones por virus en personas que padecen de agamma-globulinemia congénita (226).

F. Actividad Fagocítica

La formación de anticuerpos está íntimamente relacionada con la actividad fagocítica, que es una característica de varias células del sistema reticuloendotelial. Anticuerpos específicos estimulan la fagocitosis de microorganismos, y hay acuerdo general en el sentido de que las células del sistema reticuloendotelial, juntamente con otras células mesenquimatosas del sistema linfoide (plasmocitos y linfocitos), están involucradas en la síntesis de los anticuerpos (227, 228). Axelrod (206) plantea la hipótesis de que la atrofia de los tejidos linfoides que ocurre en animales deficientes en piridoxina, semejante a la observada por Mushett y col. (229), es el factor responsable de que en las ratas deficientes en piridoxina no se manifiesten respuestas primaria ni secundaria a la inoculación del toxoide diftérico. Por lo tanto, el descenso de la actividad tisular linfoide reticuloendotelial, causada por deficiencias nutricionales, según lo demostraron Juhlin (230) y Steffee (231), conduciría al debilitamiento de uno de los principales sistemas de defensa en contra de los microorganismos invasores, en el cuerpo del animal.

Las deficiencias dietéticas combinadas (232) y la carencia de tiamina, piridoxina, ácido pantoténico, colina, vitaminas A y D (233), así como de ácido ascórbico (234) en animales de experimentación, por lo general reducen la actividad fagocítica de los leucocitos. Guggenheim y Buechler (235) citan, por otro lado, uno que otro caso en que después de ciertas deficiencias vitamínicas se presente un aumento en la actividad fagocítica.

La deficiencia protéica severa en ratas puede reducir la fagocitosis de las células exudativas peritoneales, si bien las deficiencias moderadas no producen ningún efecto (236). Guggenheim y Buechler (236) observaron que tanto la cantidad como la calidad de la proteína suministrada influía sobre la actividad fagocítica y los mecanismos afines de defensa. Estos autores pudieron constatar que el valor anti-infeccioso de ciertas proteínas guardaba relación más o menos directa con la capacidad promotora de crecimiento de las mismas. Este hallazgo, sin embargo, no concuerda con las conclusiones de otros investigadores (35, 237).

Los estudios concernientes al efecto de la desnutrición sobre la actividad fagocítica de los neutrófilos en el hombre han rendido resultados esencialmente negativos (238-240), y los informes ocasionales de hallazgos positivos a este respecto carecen de pruebas substanciales (241).

El funcionamiento eficaz de la fagocitosis en el mecanismo de defensa orgánica exige tanto la adecuación funcional como el abastecimiento continuo de fagocitos. Varios investigadores han estudiado la regeneración de leucocitos y la respuesta leucocitaria al estímulo como indicación de la capacidad de un organismo dado de suministrar cantidades adecuadas de las células que intervienen en el proceso de la fagocitosis (y en la formación de anticuerpos).

Según parece, la atrofia de los tejidos mesenquimatosos, con la consiguiente depauperación de elementos mieloides y linfoides acompaña a la desnutrición proteica (100, 231, 242), y el efecto de la depleción de un aminoácido específico (la lisina) es aparentemente semejante (243). Sin ninguna duda, estas observaciones tienen cierta relación con los hallazgos de que a continuación se da cuenta. En 1945, Berry y colaboradores (232) demostraron que la deficiencia dietética combinada,

en ratas, producía leucopenia asociada con una disminución de todos los tipos de leucocitos. Se ha comprobado también que en ratas la deficiencia proteica da como resultado tanto leucopenia (244) como granulocitopenia severa (244, 245). No son, pues, sorprendentes los informes de que en animales de experimentación (216, 231, 242), así como en humanos (246) con deficiencia proteica, que han estado en contacto con diversos agentes incitantes, se presente una menor leucocitosis.

El ácido fólico, cabe señalar, es también necesario para una producción eficaz de leucocitos (244, 247).

G. Resistencia a las Toxinas Bacterianas

Estudios que datan de hace ya algunos años, como los de Arkwright y Zilva (248), Werkman y colaboradores (249), Blackberg (250), Mackie *et al.* (251), Torrance (252) y King y Menten (253), revelan que en los animales de experimentación las deficiencias vitamínicas pueden aumentar la susceptibilidad de éstos a las toxinas bacterianas, fenómeno que no pudo atribuirse a ningún mecanismo específico de defensa del huésped. Más recientemente, Dubos y Schaedler (56) observaron que los ratones alimentados con raciones deficientes en proteína o inadecuadas en cuanto a otros factores, podían eliminar de la sangre, hígado, bazo, riñones y pulmones, bacterias inoculadas experimentalmente, de manera tan efectiva como los animales bien nutridos, pero presentaban un menor período de supervivencia. Se llegó así a la conclusión de que la desnutrición inhibía, por medios desconocidos, la capacidad del huésped de resistir los efectos tóxicos de los gérmenes patógenos.

H. Substancias Protectoras No Específicas

A partir de los finales del siglo XIX, muchas substancias antimicrobianas no específicas, que no han sido identificadas como anticuerpos específicos, han sido descritas en los fluidos corporales, en las células y en los tejidos animales (254). Se desconoce el significado real de estas substancias en la inmunidad de animales normales para con diversos microorganismos, y son pocos los informes de que se dispone en cuanto a la función que éstas desempeñan en la susceptibilidad a las

infecciones que comúnmente se observan durante los períodos de deficiencia nutricional.

En contraste con animales bien nutridos, se ha notificado que los fluidos corporales de ratas raquílicas (255, 256), de gallos deficientes en proteína (231) y de ratas con deficiencias de tiamina, riboflavina, vitamina A (235) o de proteína (236), tienen un menor poder bactericida de naturaleza indefinida, en contra de diversas cepas de bacterias.

El complemento participa en muchos mecanismos de inmunidad en los que intervienen la actividad opsonica, hemolítica y bacteriolítica (257). También se requiere en la actividad bactericida del sistema properdina (258), y está involucrado en la defensa microbiana *in vivo* (259). Aun cuando la relación entre el complemento y la vitamina C ha sido objeto de bastantes énfasis, los resultados obtenidos tanto en humanos (260-262), como en animales de experimentación (199), han sido muy controvertidos. Se han observado niveles reducidos del complemento en ratas deficientes en piridoxina, riboflavina (200) y niacina (263), pero es posible que tales valores hayan sido el resultado de un estado concomitante de inanición. Poca atención se ha dedicado a los niveles de properdina en la deficiencia nutricional.

La importancia de la enzima lisozima en la resistencia no específica a las infecciones, *in vivo*, no ha sido del todo definida, aunque los estudios encaminados a determinar su caracterización *in vitro* son bastante numerosos (51, 264). Andersen (265) y Sullivan y Manville (266) han sugerido la existencia de cierta relación entre la vitamina A y la secreción de lisozimas en el mucus. Dawson y Blagg (267) han asociado una menor concentración de lisozima en la saliva de personas desnutridas con una mayor susceptibilidad al cólera.

Como sucede con los fluidos corporales, algunos investigadores, entre ellos Hirsch (268), han logrado aislar ciertas sustancias tisulares y celulares potencialmente tóxicas a los microorganismos. Solamente una de ellas, el ácido láctico, ha sido estudiada con algún detenimiento en relación con las deficiencias nutricionales (269). En el caso de ciertos trastornos metabólicos, como los que se observan en la diabetes, según Martin y colaboradores (270), puede ocurrir un descenso en la acumulación local de ácido láctico en el sitio de infec-

ción. La observación de Dubos (269) de que los compuestos cetónicos y los ácidos policarboxílicos pueden neutralizar la actividad antibacteriana del ácido láctico *in vitro*, bien puede tener cierta relación con el aumento de susceptibilidad a las infecciones que se asocia con la quetosis.

I. Trastornos en el Funcionamiento de las Glándulas Endocrinas

No se dispone, hasta el presente, de ninguna descripción del todo satisfactoria del mecanismo de acción de las hormonas sobre los procesos de defensa del huésped. No obstante, es un hecho establecido que la menor resistencia a las infecciones en particular, y a los "stresses" en general, es asocia a una deficiencia adrenocortical severa, en particular como se observa en las personas con enfermedad de Addison o en los animales adrenalectomizados (271). La administración de cortisona tanto a humanos como a animales de experimentación, puede ser benéfica en algunos casos, y perjudicial en otros, con respecto a su respuesta a las infecciones (272, 273). La elevada frecuencia, durante la pubertad, de acné asociado a infecciones estafilocócicas, sugiere que los factores hormonales al conducir a una hiperactividad de las glándulas sebáceas, pueden ser los factores responsables de esta condición (274). El rasgo característico de la diabetes lo constituyen las alteraciones en la actividad endocrina, y es un hecho de observación común la mayor severidad que las infecciones cobran en casos de esta enfermedad (275).

Puesto que una nutrición adecuada es esencial para el mantenimiento y la integridad de los órganos del cuerpo en general, es razonable suponer que la función y la estructura de las glándulas endocrinas también dependen de los factores nutricionales (276). No se ha logrado definir claramente la relación entre nutrientes específicos y la actividad adrenocortical, pero se ha podido demostrar que la desnutrición crónica produce atrofia de las glándulas suprarrenales con el consiguiente hipoadrenalismo (277), y que la inanición aguda produce hipertrofia de la corteza suprarrenal (278). A juicio de Selye (279) el ayuno es un tipo de "stress" de acción lenta que estimula la actividad adrenocortical como parte del "síndrome de adaptación general". Las dietas que tienen bajas

concentraciones de carbohidratos y alto contenido proteico son capaces de estimular el eje pituitario-adrenal. Por otro lado, ciertas deficiencias vitamínicas pueden producir cambios en la corteza de las glándulas suprarrenales, asociados con o seguidos de cambios similares en la producción hormonal (280, 281).

No se ha definido con exactitud, hasta la fecha, la posible relación entre la función tiroidea y la resistencia a las infecciones, aunque aparentemente hay cierta tendencia de asociación entre el hipotiroidismo y una menor resistencia a las infecciones, y de que el hipertiroidismo actúe inconsistentemente en un sentido opuesto (272). La falta de yodo produce el ensanchamiento visible de la glándula tiroidea, mientras que la deficiencia proteica es el factor responsable de la atrofia y, posiblemente, de una actividad reducida de la misma (276).

J. Mantenimiento y Desarrollo de los Tejidos del Huésped

Horwitt (282) sentó la hipótesis de que algunas de las lesiones características de las deficiencias nutricionales en personas adultas, son consecuencia del rezago en la renovación o reparación tisular normales, esto es, el retardo de crecimiento local. Esta teoría puede que explique en cierta forma el incremento en la susceptibilidad a las infecciones que a menudo acompañan a los estados carenciales. Por definición, los nutrientes esenciales son aquellos que se necesitan para el mantenimiento de la integridad de células vivientes, pero que no pueden ser sintetizados por el animal. Por consiguiente, es razonable anticipar que la eliminación de dichos compuestos de la dieta conducirá a trastornos en los tejidos dependientes.

La metaplasia y la queratinización de muchas superficies epiteliales han sido descritas en animales de experimentación así como en humanos con deficiencia de vitamina A (283). A juicio de Mellanby y Green (284), los trastornos por los que atraviesa esta barrera inicial a las infecciones, generalmente favorece la penetración de los agentes infecciosos y su acceso a la sangre y a los tejidos. La deficiencia de vitamina A ha sido vinculada con una mayor permeabilidad del epitelio intestinal de los conejillos de Indias a la *Salmonella typhimurium* (285) y de ratas de plantaciones de algodón al virus de

la poliomielitis (83). Por el contrario, dicho fenómeno no se observó en ratas deficientes en vitamina A, infectadas con *Salmonella enteritidis*, o que fueron inyectadas con la toxina botulínica (286-288). Grant (286) y Lynch (287) dieron cuenta de que en sus estudios ellos observaron el aumento de permeabilidad de las paredes del tracto intestinal a los parásitos intestinales, fenómeno que puede ocurrir como resultado de otros factores dietéticos.

Los cambios en estructura que a continuación se detallan pueden también facilitar la penetración y proliferación de los agentes infecciosos en los tejidos del huésped. Estos son: lesiones macroscópicas de las superficies epiteliales, tales como estomatitis angular, queilitis, dermatitis y enteritis, en los casos de deficiencia severa de vitaminas del complejo B; alteraciones de las encías, en el escorbuto; dermatosis pelagroide y atrofia de la mucosa intestinal, en el síndrome pluricarenal de la infancia severo (174); la incapacidad de los tejidos conjuntivos o conectivos, en casos de deficiencias de vitamina C, de producir y mantener sustancias intercelulares como el colágeno, la oseína, la dentina y los cartílagos, y toda sustancia adhesiva, de naturaleza no epitelial, incluso la del endotelio vascular (283). Además de facilitar la penetración de estas barreras por microorganismos, es comprensible que la acumulación de células queratinizadas y de desechos celulares resultantes de la deficiencia vitamínica, proporcione un medio de cultivo más favorable para el crecimiento de las bacterias.

La respuesta tisular histológica a la presencia de los agentes infecciosos y a sus productos es, en ciertas formas, análoga a los procesos estructurales de crecimiento o de mantenimiento tisular. La reacción a modo de barreras, que implica el depósito de proteínas ácidas mucopolisacáridas y fibrosas (fibrina y colágeno), impone grandes demandas sintéticas a los organismos infectados, y es posible que ello pueda estar condicionado por el estado nutricional del huésped. Aun cuando todavía no están claramente definidas las diversas etapas de este proceso, fundados en estudios sobre la interrelación entre la nutrición y el desarrollo y la cicatrización de heridas producidas artificialmente en la piel de animales de experimentación, se sabe que la síntesis de los mucopolisacáridos y del colágeno requiere una ingesta adecuada de ciertos amoníaci-

dos, en particular de aquéllos que contienen azufre, metionina y cistina (289-292). El ácido ascórbico desempeña también un papel importante en este proceso (293-298), y en los animales deficientes en vitamina C, la deposición del colágeno necesario para la cicatrización de heridas se atrasa considerablemente de acuerdo a la incapacidad de éstos de establecer y mantener una matriz intercelular normal (283).

Si las relaciones entre la nutrición y la cicatrización de heridas a que se ha hecho alusión, observadas en el caso especial de heridas producidas experimentalmente, son aplicables a la restitución y reparación normales de los tejidos en cualquier parte del cuerpo, es posible que la reacción productora en el sitio de ciertos procesos infecciosos, es decir la reacción de barrera tisular, pueda verse afectada de manera semejante por el estado nutricional del huésped. En la tuberculosis, por ejemplo, las deficiencias nutricionales pueden convertirse en uno de los factores determinantes del tipo exudativo de la enfermedad mediante su interferencia con la producción de tejido fibrótico.

III. CONCLUSIONES

En la reseña que antecede se han dado a conocer algunas de las múltiples investigaciones dedicadas al estudio de la asociación entre la nutrición y las infecciones. Lógicamente, la generalidad de los primeros ensayos clínicos y epidemiológicos realizados tenían por meta el aporte de pruebas en apoyo de tal asociación, y la determinación de los tipos de interacción resultantes de dicha relación. Así, en el diseño de los primeros experimentos con animales se trató de eliminar otros componentes de la relación huésped-parásito que pueden desempeñar cierta función en ese proceso, y que permitiese definir con mayor precisión el papel de la nutrición en la susceptibilidad a las infecciones y sobre el curso de la enfermedad. A pesar de que los estudios llevados a cabo de acuerdo con tales normas han rendido a veces resultados contradictorios e inconclusos, hoy día hay consenso general en que el estado nutricional puede influir sobre la susceptibilidad del huésped a las infecciones, y en que éstas puedan afectar también el estado nutricional del huésped. En ciertas zonas del mundo esta interacción plantea un arduo problema de salud pública. Por ejemplo,

en muchas regiones tropicales en vías de desarrollo, las excesivas tasas de mortalidad que allí se observan han sido atribuidas, en su mayoría, a los efectos combinados de la desnutrición y las infecciones en un individuo dado, pero la verdad del caso es que no es sólo la mortalidad la que aumenta, sino también la morbilidad. Es por ello que las investigaciones que en el futuro se emprendan en lo referente a este asunto, deberían encaminarse hacia el aporte de datos más concretos en cuanto a la magnitud del problema, despejando así el camino para el desarrollo de estudios que persigan, como finalidad, la búsqueda de medios que ayuden a mejorar esta situación.

En general, el mecanismo o mecanismos biológicos que se señalan como los responsables de la interacción entre la nutrición y las infecciones involucran modificaciones de: a) la reproducción y actividad del agente infeccioso *in vivo*; b) la susceptibilidad del huésped al efecto tóxico de los microorganismos invasores; c) los mecanismos específicos y no específicos del huésped, y d) las características metabólicas del huésped. Sin embargo, ninguna de estas modificaciones por sí sola ha podido explicar del todo la patogénesis de esa interacción, y no sería remoto que la combinación de las múltiples adaptaciones fisiológicas que acompañan a la desnutrición y a las infecciones, en el huésped, fuesen el factor responsable.

En virtud de lo expuesto, es evidente que la confirmación, en humanos, de los resultados de estudios en animales de experimentación, sería de suma utilidad en el esclarecimiento de este complicado problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Clark, P. F. McClung, L. S., Pinkerton, H., Price, W. H., Schneider, H. A. and Trager, W. Influence of nutrition in experimental infection. *Bacteriol. Rev.*, 13: 99-134, 1949.
2. Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. Nutrition and infection. *J. Pediat.*, 55: 1-14, 1959.
3. Howie, J. W. Nutrition and susceptibility to infection. *Brit. J. Nutrition*, 2: 331-337, 1948-49.
4. Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O. and Taylor, H. L. *The biology of human starvation*, vol. II. Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950. p. 1.002-1.039.
5. Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E. and Gordon, J. E. Interactions of nutrition and infection. *Amer. J. Med. Sci.*, 237: 367-403, 1959.
6. Kühnau, J. Fluid balance during infection with reference to protein and mineral metabolism enzyme systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 220-229, 1955.
7. Geiman, Q. M. Nutritional effects of parasitic infections and disease. *Vitamins & Hormones*, 16: 1-33, 1958.
8. Hunter, G. C. Nutrition and host-helminth relationships. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 23: 705-714, 1953.
9. Smith, D. A. Parasitic infections and nutrition. *Vitamins & Hormones*, 13: 239-259, 1955.
10. Ross, I. C. and Gordon, H. M. Nutritional factors affecting resistance to haemonchosis. *Australian Vet. J.*, 9: 100-107, 1933.
11. Lucker, J. T. and Neumayer, E. M. An experiment on the relationship of diet to hookworm disease in lambs. *Amer. J. Vet. Res.*, 8: 400-412, 1947.
12. Ackert, J. E. Natural resistance to helminthic infections. *J. Parasitol.*, 28: 1-24, 1942.
13. Foster, A. O. and Cort, W. W. The effect of diet on hookworm infestation in dogs. *Science*, 73: 681-683, 1931.
14. Foster, A. O. and Corr, W. W. Further studies on the effect of a generally deficient diet upon the resistance of dogs to hookworm infestation. *Amer. J. Hyg.*, 21: 302-318, 1935.
15. Watt, J. Y. C. The influence of vitamin B₁ (thiamine) and B₂ (riboflavin) upon the resistance of rats to infection with *Nippostrongylus muris*. *Amer. J. Hyg.*, 39: 145-151, 1944.
16. Chandler, A. C. Studies on nutrition of tapeworms. *Amer. J. Hyg.*, 37: 121-130, 1943.
17. Chandler, A. C., Read, C. P. and Nicholas, H. O. Observations on certain phases of nutrition and host-parasite relations of *Hymenolepis diminuta* in white rats. *J. Parasitol.*, 36: 523-535, 1950.
18. Gaafar, S. M. and Ackert, J. E. Studies on mineral deficient diets as factors in resistance of fowls to parasitism. *Exp. Parasitol.*, 2: 185-208, 1953.

19. Alexander, F. D. and Meleney, H. E. A study of diets in two rural communities in Tennessee in which amebiasis was prevalent. *Amer. J. Hyg.*, 22: 704-730, 1935.
20. Elsdon-Dew, R. Endemic fulminating amebic dysentery. *Amer. J. Trop. Med.*, 29: 337-340, 1949.
21. McCarrison, R. The pathogenesis of deficiency disease. VII. The effects of autoclaved rice dietaries on the gastro-intestinal tract of monkeys. *Indian J. Med. Res.*, 7: 283-307, 1919.
22. Sadun, E. H., Bradin, J. L. and Faust, E. C. The effect of ascorbic acid deficiency on the resistance of guinea pigs to infection with *Endamoeba histolytica* of human origin. *Amer. J. Trop. Med.*, 31: 426-437, 1951.
23. Ramakrishnan, S. P. Studies on *Plasmodium berghei*, Vincke and Lips, 1948. XVII. Effect of different quantities of the same diet on the course of blood-induced infection in rats. *Indian J. Malariol.*, 8: 89-96, 1954.
24. Bracket, S., Waletsky, E. and Baker, M. The relation between pantothenic acid and *Plasmodium gallinaceum* infections in the chicken and the antimalarial activity of analogues of pantothenic acid. *J. Parasitol.*, 32: 453-462, 1946.
25. Seeler, A. E. and Ott, W. H. Effect of riboflavin deficiency on the course of *Plasmodium lophurae* infection in chicks. *J. Infect. Dis.*, 75: 175-178, 1944.
26. Ramakrishnan, S. P. Studies on *Plasmodium berghei*, Vincke and Lips, 1948. XIX. The course of blood-induced infection in pyridoxine or vitamin B₆ deficient rats. *Indian J. Malariol.*, 8: 107-113, 1954.
27. Ramakrishnan, S. P. Malaria and nutrition with special reference to *Plasmodium berghei* infections in rats. *Indian J. Malariol.*, 8: 327-332, 1954.
28. Hawking, F. Milk, p-aminobenzoate, and malaria of rats and monkeys. *Brit. Med. J.*, 1: 425-429, 1954.
29. Maegraith, B. G., Deegan, T. and Jones, E. Suppression of malaria (*P. berghei*) by milk. *Brit. Med. J.*, 2: 1.382-1.384, 1952.
30. McKee, R. W. and Geiman, Q. M. Studies on malarial parasites. V. Effects of ascorbic acid on malaria (*Plasmodium knowlesi*) in monkeys. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 63: 313-315, 1946.
31. Roos, A., Hegsted, D. M. and Stare, F. J. Nutritional studies with the duck. IV. The effect of vitamin deficiencies on the course of *P. lophurae* infection in the duck and the chick. *J. Nutrition*, 32: 473-484, 1946.
32. Seeler, A. E. and Ott, W. H. Effect of deficiencies in vitamins and in proteins on avian malaria. *J. Nat. Malaria Soc.*, 5: 123-126, 1946.
33. Trager, W. The influence of biotin upon susceptibility to malaria. *J. Exp. Med.*, 77: 557-582, 1943.
34. Becker, E. R., Taylor, J. and Fuhrmeister, C. The effect of pantothenate deficiency on *Trypanosoma lewisi* infection in the rat. *Iowa State Coll. J. Sci.*, 21: 237-243, 1946-47.
35. Caldwell, F. E. and György, P. Effect of biotin deficiency on duration of infection with *Trypanosoma lewisi* in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 53: 11-119, 1943.

36. Reiner, L. and Paton, J. B. Apparent increased resistance of vitamin B-deficient rats to an acute infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 30: 345-348, 1932-33.
37. Faber, K. Tuberculosis and nutrition. *Acta Tuberc. Scand.*, 12: 287-335, 1938.
38. Leyton, G. B. Effects of slow starvation. *Lancet*, 2: 73-79, 1946.
39. Koerner, T. A., Getz, H. R. and Long, E. R. Experimental studies on nutrition in tuberculosis. The role of protein in resistance to tuberculosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 71: 154-158, 1949.
40. Ratcliffe, H. L. Influence of protein intake on tuberculosis in guinea pigs and rats. *Fed. Proc.*, 13: 441-442, 1954.
41. Ratcliffe, H. L. and Merrick, J. V. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Its development pattern in hamsters in relation to levels of dietary protein. *Amer. J. Pathol.*, 33: 107-129, 1957.
42. Sengupta, S. R. and Howie, J. W. Diet and resistance to experimental tuberculosis in mice. *Brit. J. Nutrition*, 2: 313-320, 1948-49.
43. Ratcliffe, H. L. Protein intake and pulmonary tuberculosis in rats and hamsters. *Fed. Proc.*, 10: 368-369, 1951.
44. Lange, L. B. and Simmonds, N. Experimental tuberculosis in rats on varied diets. Protein and salt factors. *Amer. Rev. Tuberc.*, 7: 49-59, 1923.
45. Metcalf, J., Darling, D., Wilson, D., Lapi, A. and Stare, F. J. Nutritional status and infection response. II. Electrophoretic, circulating plasma protein, hematologic, hematopoietic, and pathologic responses to *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV) infection in the protein deficient rat. *J. Lab. Clin. Med.*, 34: 335-357, 1949.
46. Sriramachari, S. and Gopalan, C. Nutrition and tuberculosis. Part III. Effect of some nutritional factors on resistance to tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 46: 105-112, 1958.
47. Hedgecock, L. W. Effect of dietary fatty acids and protein intake on experimental tuberculosis. *J. Bacteriol.*, 70: 415-419, 1955.
48. Riddle, J. W., Spies, T. D. and Hudson, N. P. A note on the interrelationship of deficiency diseases and resistance to infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 45: 361-364, 1940.
49. Hitchings, G. H. and Falco, E. A. Effects of whole-wheat and white bread diets on susceptibility of mice to pneumococcal infection. *Science*, 104: 568-569, 1946.
50. Watson, M., Wilson, J. and Topley, W. W. C. The effect of diet on epidemics of mouse typhoid. *J. Hyg.*, 38: 424-431, 1938.
51. Robinson, H. J. and Siegel, H. The influence of B vitamins on the resistance of rats to induced pneumococcal lobar pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 75: 127-133, 1944.
52. Wooley, J. G. and Sebrell, W. H. Nutritional deficiency and infection. 1. Influence of riboflavin or thiamin deficiency on fatal experimental pneumococcal infection in white mice. *Public Hlth Rep.*, 57: 149-161, 1942.
53. Guggenheim, K. and Buechler, E. Thiamin deficiency and susceptibility of rats and mice to infection with *Salmonella typhi-murium*. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 61: 413-416, 1946.

54. Kligler, I. J., Guggenheim, K. and Buechler, E. Relation of riboflavin deficiency to spontaneous epidemics of *Salmonella* in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 57: 132-133, 1944.
55. Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. Effect of dietary proteins and amino acids on the susceptibility of mice to bacterial infections. *J. Exp. Med.*, 108: 69-81, 1958.
56. Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. Effect of nutrition on the resistance of mice to endotoxin and on the bactericidal power of their tissues. *J. Exp. Med.*, 110: 935-950, 1959.
57. Schaedler, R. W. and Dubos, R. J. Reversible changes in the susceptibility of mice to bacterial infections. II. Changes brought about by nutritional disturbances. *J. Exp. Med.*, 104: 67-84, 1956.
58. Schaedler, R. W. and Dubos, R. J. Effect of dietary proteins and amino acids on the susceptibility of mice to bacterial infections. *J. Exp. Med.*, 110: 921-934, 1959.
59. Hess, A. F. *Scurvy - Past and Present*. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1920.
60. Day, H. G. and McClung, L. S. Influence of pantothenic acid deficiency on resistance of mice and rats to experimental pneumococcal infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 59: 37-39, 1945.
61. Kligler, I. J., Guggenheim, K. and Hening, E. Susceptibility of vitamin A-deficient and starved rats and mice to peroral infection with *Salmonella typhi-murium*. *J. Hyg.*, 44: 61-66, 1945.
62. Zinsser, H., Castañeda, M. R. and Seastone, C. V. Studies on typhus fever. VI Reduction of resistance by diet deficiency. *J. Exp. Med.*, 53: 333-338, 1931.
63. Macchiavello, A., Cifuentes, O. y Ovalle, H. Influencia de la avitaminosis C en la evolución del tifo europeo experimental del cobayo. *Rev. Chilena Hig. y Med. Prevent.*, 3: 111-120, 1940.
64. Pinkerton, A. H. and Bessey, O. A. The loss of resistance to murine typhus infection resulting from riboflavin deficiency in rats. *Science*, 89: 368-370, 1939.
65. Fitzpatrick, F. K. Susceptibility to typhus of rats on deficient diets. *Amer. J. Public Hlth*, 38: 676-681, 1948.
66. Pinkerton, H. The influence of nutrition in resistance to experimental rickettsial infections. *Bacteriol. Rev.*, 13: 112-117, 1949.
67. Greiff, D., Pinkerton, H. and Moragues, V. Effect of enzyme inhibitors and activators on the multiplication of typhus rickettsiae. 1. Penicillin, para-amino-benzoic acid, sodium fluoride and vitamins of the B group. *J. Exp. Med.*, 80: 561-574, 1944.
68. Hansen, J. D. L. Herpes simplex stomatitis in children: Its clinical picture and complications as seen in Cape Town. *South African Med. J.*, 35: 131-133, 1961.
69. Hahn, R. G. and Bugher, J. C. Observations during an outbreak of infections hepatitis in British West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 48: 77-86, 1954.
70. Leftwich, W. B. and Mirick, G. S. The effect of diet on the susceptibility of the mouse to pneumonia virus of mice (PVM). 1. Influence of pyridoxine in the period after the inoculation of virus. *J. Exp. Med.*, 89: 155-173, 1949.

71. Lichstein, H. C., McCall, K. B., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. The influence of "folic acid" deficiency in *Macaca mulatta* on susceptibility to experimental poliomyelitis. *J. Bacteriol.*, 52: 105-110, 1946.
72. Mirick, G. S. and Leftwich, W. B. The effect of diet on the susceptibility of the mouse to pneumonia virus of mice (P.V.M.). 2. Influence of pyridoxine administered in the period before as well as after the inoculation of virus. *J. Exp. Med.*, 89: 175-184, 1949.
73. Sprunt, D. H. Effect of malnutrition on the infection of mice with influenza virus. *Fed. Proc.*, 8: 369, 1949.
74. Cooperman, J. M., Lichstein, H. C., Clark, P. F. and Elvehjem, C. A. The influence of thiamine on the susceptibility of chicks to avian encephalomyelitis. *J. Bacteriol.*, 52: 467-470, 1946.
75. Rous, P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J. Exp. Med.*, 13: 394-411, 1911.
76. Olitsky, P. K., Traum, J. and Schoening, H. W. Report of foot-and-mouth disease commission of the United States Department of Agriculture. *Tech Bull.*, 76: 93, 1928.
77. Rivers, T. M. Viruses and virus diseases. *Stanford University Series, Med. Sci.*, 4: 1-133. Stanford, Stanford University Press, 1939.
78. Sprunt, D. H. The effect of undernourishment on the susceptibility of the rabbit to infection with vaccinia. *J. Exp. Med.*, 75: 297-304, 1942.
79. MacCallum, F. O. and Miles, J. A. R. A transmissible disease in rats inoculated with material from cases of infective hepatitis. *Lancet*, 1: 3-5, 1946.
80. Ruebner, B. and Brammall, J. L. Effect of dietary protein on the severity of experimental mouse hepatitis. *Nature*, 183: 609-610, 1959.
81. Jones, J. H., Foster, C., Henle, W. and Alexander, D. Dietary deficiencies and poliomyelitis virus. *Arch. Biochem.*, 11: 481-487, 1946.
82. Kearney, E. B., Pond, W. L., Plass, B. A., Maddy, K. H., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. The influence of varied protein intake and of tryptophane deficiency on Theiler's encephalomyelitis of mice. *J. Bacteriol.*, 55: 89-111, 1948.
83. Weaver, H. M. Resistance of cotton rats to the virus of poliomyelitis. *J. Pediat.*, 28: 14-23, 1946.
84. György, P., Jenke, M. and Popuieiu, G. Untersuchungen über die experimentelle Rachitis II. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 112: 35-43, 1926.
85. Rasmussen, A. F., Waisman, H. A., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Influence of the level of thiamine intake on the susceptibility of mice to poliomyelitis virus. *J. Infect. Dis.*, 74: 41-47, 1944.
86. Foster, C., Jones, J. H., Henle W. and Dorfman, F. The comparative effects of vitamin B₁ deficiency and restriction of food intake on the response of mice to the Lansing strain of poliomyelitis virus, as determined by the paired feeding technique. *J. Exp. Med.*, 80: 257-264, 1944.
87. Kearney, E. B., Pond, W. L., Plass, B. A., Maddy, K. H., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Effect of thiamine deficiency on western equine encephalomyelitis in mice. *J. Infect. Dis.*, 82: 177-186, 1948.
88. Clark, P. F., Waisman, H. A., Lichstein, H. C. and Jones, E. S. In-

- fluence of thiamine deficiency in *Macaca mulatta* on susceptibility to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 58: 42-45, 1945.
89. Rasmussen, A. F., Waisman, H. A. and Lichstein, H. C. Influence of riboflavin on susceptibility of mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 57: 92-95, 1944.
 90. Lichstein, H. C., Waisman, H. A., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Influence of pantothenic acid deficiency on resistance of mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 56: 3-5, 1944.
 91. Lichstein, H. C., Waisman, H. A., McCall, K. B., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Influence of pyridoxine, inositol and biotin on susceptibility of Swiss mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 60: 279-284, 1945.
 92. Little, P. A., Sampath, A., Paganelli, V., Locke, F. and Subbarow, Y. The effect of folic acid and its antagonists on Rous chicken sarcoma. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 10: 91-98, 1948.
 93. Sabin, A. B. Constitutional barriers to involvement of the nervous system by certain viruses with special reference to the role of nutrition. *J. Pediat.*, 19: 596-607, 1941.
 94. Foster, C., Jones, J. H., Henle, W. and Brenner, S. A. Nutrition and poliomyelitis. The effects of deficiencies of phosphorus, calcium and vitamin D on the response of mice to the Lansing strain of poliomyelitis virus. *J. Infect. Dis.*, 85: 173-179, 1949.
 95. Lichstein, H. C., McCall, K. B., Kearney, E. B., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Effect of minerals on susceptibility of Swiss mice to Theiler's virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 62: 279-284, 1946.
 96. Jones, J. H., Foster, C., Henle, W. and Alexander, D. Effects of low potassium and low lysine diets on poliomyelitis in mice. *Fed. Proc.*, 6: 411, 1947.
 97. Luhby, A. L. Megaloblastic anemia in infancy. III. Clinical considerations and analysis. *J. Pediat.*, 54: 617-632, 1959.
 98. Woodruff, A. W. Nutritional anaemia. With special reference to tropical regions. In *Advances in Human Nutrition*, J. F. Brock (ed.). London, J. A. Churchill Ltd., 1961. p. 415-433.
 99. Trowell, H. C. and Jelliffe, D. B. *Diseases of children in the subtropics and Tropics*. London, Edward Arnold Ltd., 1958, p. 482-494.
 100. Béhar, M., Arroyave, G., Tejada, C., Viteri, F. y Scrimshaw, N. S. Desnutrición severa en la infancia. *Rev. Col. Med. Guatemala*, 7: 221-278, 1956.
 101. Cartwright, G. E., Lauritsen, M. A., Humphreys, S., Jones, P. J., Merrill, I. M. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. II. The experimental production of hypoferrremia and anemia in dogs. *J. Clin. Invest.*, 25: 81-86, 1946.
 102. Wintrobe, M. M., Greenberg, G. R., Humphreys, S. R., Ashenbrucker, H., Worth, W. and Kramer, R. The anemia of infection. III. The uptake of radio-active iron in iron-deficient and pyridoxine-deficient pigs before and after acute inflammation. *J. Clin. Invest.*, 26: 103-113, 1947.

103. May, C. D., Stewart, C. T., Hamilton, A. and Salmon, R. J. Infection as cause of folic acid deficiency and megaloblastic anemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 84: 718-728, 1952.
104. Greenberg, G. R., Ashenbruck, H., Lauritsen, M., Worth, W., Humphreys, S. R. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. V. Fate of injected radio-active iron in the presence of inflammation. *J. Clin. Invest.*, 26: 121-125, 1947.
105. Zucker, T. F. and Zucker, L. M. Pantothenic acid deficiency and loss of natural resistance to a bacterial infection in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 85: 517-521, 1954.
106. Meyer, K. F. Ecology of psittacosis and ornithosis. *Medicine*, 21: 175-206, 1942.
107. Pinkerton, H. and Swank, R. L. Recovery of virus morphologically identical with psittacosis from thiamin-deficient pigeons. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 45: 704-706, 1940.
- 107a. Haas, V. H., Briggs, G. M. and Stewart, S. E. Inapparent lymphocytic choriomeningitis infection in folic acid-deficient mice. *Science*, 126: 405-406, 1957.
108. Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. 1. Studies on latent infection of chick embryo tissues with psittacosis virus. *J. Exp. Med.*, 103: 37-47, 1956.
109. Morgan, H. R. and Bader, J. P. Latent viral infection of cells in tissue culture. IV. Latent infection of L cells with psittacosis virus. *J. Exp. Med.*, 106: 39-44, 1957.
110. Bader, J. P. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. VI. Role of amino acids, glutamine and glucose in psittacosis virus propagation in L cells. *J. Exp. Med.*, 108: 617-630, 1958.
111. Bader, J. P. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. VII. Role of water-soluble vitamins in psittacosis virus propagation in L cells. *J. Exp. Med.*, 113: 271-281, 1961.
112. Heggie, A. D. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. III. Role of certain amino acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 92: 506-509, 1956.
113. Johnson, H. M. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. II. Relationship of cell nutrition to initiation of growth of psittacosis virus. *J. Exp. Med.*, 103: 765-775, 1956.
114. Campbell, J. A. H. The morbid anatomy of infantile malnutrition in Cape Town. *Arch. Dis. Child.*, 31: 310-314, 1956.
115. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Viteri, F., Arroyave, G. and Tejada, C. Epidemiology and prevention of severe protein malnutrition (kwashiorkor) in Central America. *Amer. J. Pub. Hlth*, 47: 53-62, 1957.
116. Autret, M. y Béhar, M. Síndrome policarencial infantil (kwashiorkor) y su prevención en la América Central. Washington, D. C. Oficina Sanitaria Panamericana, marzo, 1955. Publicaciones Científicas No. 17.
117. Brock, J. F. and Autret, M. Kwashiorkor in Africa. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1952. *FAO Nutrition Studies* N° 8.

118. Rao, K. S., Swaminathan, M. C., Swarup, S. and Patwardhan, V. N. Protein malnutrition in South India. *Bull World Hlth Organ.* 20: 603-639, 1959.
119. Loughlin, E. H. and Mullin, W. G. Certain aspects of deficiency diseases of the tropics and treatment of some related infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 276-300, 1955.
120. Netrasiri, A. and Netrasiri, C. Kwashiorkor in Bangkok (an analytical study of 54 cases). *J. Trop. Pediat.*, 1: 148-155, 1955.
121. Moore, T. and Sharman, I. M. Vitamin A levels in health and disease. *Brit. J. Nutrition*, 5: 119-129, 1951.
122. Hess, A. F. Infantile scurvy. V. A study of its pathogenesis. *Amer. J. Dis. Child.*, 14: 337-353, 1917.
123. Smith, D. A. and Woodruff, M. F. A. Deficiency diseases in Japanese prison camps. Great Britain Privy Council, Medical Research Council, Special Report Series No. 274, 1951, p. 63.
- 121a. Spicer, H. Keratomalacia in young children. *Lancet*, 2: 1387-1388, 1892.
124. Schneider, H. A. Nutrition of the host and natural resistance to infection. II. The dietary effect as conditioned by the heterogeneity of the test pathogen population. *J. Exp. Med.*, 84: 305-322, 1946.
125. Schneider, H. A. Nutrition of the host and natural resistance to infection. III. The conditions necessary for the maximal effect of diet. *J. Exp. Med.*, 87: 103-118, 1948.
126. Schneider, H. A. and Webster, L. T. Nutrition of the host and natural resistance to infection. I. The effect of diet on the response of several genotypes of *Mus musculus* to *Salmonella enteritidis*, infection. *J. Exp. Med.*, 81: 359-384, 1945.
127. Daniels, J. B., Eaton, M. D. and Perry, M. E. Effect of glucose on the growth of influenza virus in deembryonated eggs and tissue cultures. *J. Immunol.*, 69: 321-329, 1952.
128. Darnell, J. E. and Eagle, H. Nutritional requirements for poliovirus synthesis in HeLa cells. *Fed. Proc.*, 17: 508, 1958.
129. Chang, R. S. Participation of bicarbonate in RNA and protein synthesis as indicated by virus propagation in human cells. *J. Exp. Med.*, 109: 229-238, 1959.
130. Cushing, R. T. and Morgan, H. R. Effect of some metabolic analogs on growth of mumps and influenza viruses in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 79: 497-500, 1952.
131. Horsfall, F. L. Inhibition of multiplication. In *The Viruses*, vol. 3, F. M. Burnet and W. M. Stanley (eds.). New York, Academic Press, 1959. p. 195-224.
132. Bodian, D. Poliomyelitis in an uninoculated rhesus monkey and in orally inoculated monkeys receiving desoxyypyridoxine. *Amer. J. Hyg.*, 48: 87-93, 1948.
133. Burnet, F. M. Tissue culture of the Rickettsia of Q fever. *Australian J. Exp. Biol. & Med. Sci.*, 116: 219-224, 1938.
134. Zinsser, H. and Schoenbach, E. B. Studies on physiological conditions prevailing in tissue cultures. *J. Exp. Med.*, 66: 207-227, 1937.
135. Burnet, F. M. and Freeman, M. Studies of the X strain (Dyer) of

- Rickettsia burneti*. 1. Chorioallantoic membrane infection. *J. Immunol.*, 40: 405-419, 1941.
136. Greiff, D. and Pinkerton, H. Effect of enzyme inhibitors and activators on the multiplication of typhus rickettsiae. III. Correlation of effects of PABA and KCN with oxygen consumption in embryonated eggs. *J. Exp. Med.*, 87: 175-197, 1948.
 137. Garber, E. D., Hackett, A. J. and Franklin, R. The virulence of biochemical mutants of *Klebsiella pneumoniae*. *Proc. Ntl. Acad. Sci.*, 38: 693-697, 1952.
 138. Burrows, T. W. and Bacon, G. A. The basis of virulence in *Pasteurella pestis*: attempts to induce mutation from virulence to avirulence. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 35: 129-133, 1954.
 139. Formal, S. B., Baron, L. S. and Spilman, W. Studies on the virulence of a naturally occurring mutant of *Salmonella typhosa*. *J. Bacteriol.*, 68: 117-121, 1954.
 140. Levine, H. B. and Maurer, R. L. Immunization with an induced avirulent auxotrophic mutant of *Pseudomonas pseudomallei*. *J. Immunol.*, 81: 433-438, 1958.
 141. De Witt, W. B. Experimental schistosomiasis mansoni in mice maintained on nutritionally-deficient diets. 1. Effects of a *Torula* yeast ration deficient in Factor 3, vitamin E and cystine. *J. Parasitol.*, 43: 119-128, 1957.
 142. De Witt, W. B. Experimental schistosomiasis mansoni in mice maintained on nutritionally-deficient diets. II. Survival and development of *Schistosoma mansoni* in mice maintained on a *Torula* yeast diet deficient in Factor 3, vitamin E and cystine. *J. Parasitol.*, 43: 129-135, 1957.
 143. Trager, W. Further studies on the survival and development *in vitro* of a malarial parasite. *J. Exp. Med.*, 77: 411-420, 1943.
 144. Trager, W. Studies on the extracellular cultivation of an intracellular parasite (avian malaria). II. The effects of malate and coenzyme A concentrates. *J. Exp. Med.*, 96: 465-476, 1952.
 145. Trager, W. Coenzyme A and the malaria parasite *Plasmodium lophurae*. *J. Protozool.*, 1: 231-237, 1954.
 146. Glenn, S. and Manwell, R. D. Further studies on the cultivation of the avian malaria parasites. II. The effects of heterologous sera and added metabolites on growth and reproduction *in vitro*. *Exp. Parasitol.*, 5: 22-23, 1956.
 147. Geiman, Q. M., Anfinsen, C. B., McKee, R. W., Ormsbee, R. A. and Ball, E. G. Studies on malaria parasites. VII Methods and techniques for cultivation. *J. Exp. Med.*, 84: 583-606, 1946.
 148. Trager, W. Folic acid and non-dializable materials in the nutrition of malaria parasites. *J. Exp. Med.*, 108: 753-772, 1958.
 149. Allison, A. C. and Clyde, D. F. Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Brit. Med. J.*, 1: 1346-1349, 1961.
 150. Fulton, J. D. and Grant, P. T. The sulphur requirements of the erythrocytic form of *Plasmodium knowlesi*. *Biochem. J.*, 63: 274-282, 1956.

151. McGhee, R. B. and Trager, W. The cultivation of *Plasmodium lophurae* in vitro in chicken erythrocyte suspensions and the effects of some constituents of the culture medium upon its growth and multiplication. *J. Parasitol.*, 36: 123-127, 1950.
152. Geiman, Q. M. The cultivation of malaria parasites. In *Parasitic Infections in Man*, H. Most (ed.). New York, Columbia, University Press, 1951. p. 130-149.
153. Carson, P. E., Flanagan, C. R., Ickes, C. E. and Alving, A. S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124: 484-485, 1956.
154. Hegner, R. W. The relations between carnivorous diet and mammalian infections with intestinal protozoa. *Amer. J. Hyg.*, 4: 393-400, 1924.
155. Norris, R. F., Flanders, T., Tomarelli, R. M. and György, P. The isolation and cultivation of *Lactobacillus bifidus*: A comparison of branched and unbranched strains. *J. Bacteriol.*, 60: 681-696, 1950.
156. Roine, P. and Elvehjem, C. A. Significance of the intestinal flora in nutrition of the guinea pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 73: 308-310, 1950.
157. Smythe, P. M. Changes in intestinal bacterial flora and role of infection in kwashiorkor. *Lancet*, 2: 724-727, 1958.
158. Greaves, J. D. Studies on the vitamin K requirement of the rat. *Amer. J. Physiol.*, 125: 429-436, 1939.
159. Najjar, V. A. and Holt, L. E. The biosynthesis of thiamine in man and its implications in human nutrition. *J. Amer. Med. Assoc.*, 123: 683-684, 1943.
160. Frazer, A. C. A new mechanism of vitamin deprivation. With special reference to the sprue syndrome. *Brit. Med. J.*, 2: 731-733, 1949.
161. Formal, S. B., Dammin, G., Sprinz, H., Kundell, D., Schneider, H., Horowitz, R. E. and Forbes, M. Experimental shigella infections. V. Studies in germ-free guinea pigs. *J. Bacteriol.*, 82: 284-287, 1961.
162. Phillips, B. P., Wolfe, P. A., Rees, C. W., Gordon, H. A., Wright, W. H. and Reyniers, J. A. Studies on the ameba-bacteria relationship in amebiasis. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 4: 675-692, 1955.
163. Watkins, H. M. S. Some attributes of virulence in *Shigella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88: 1167-1186, 1960.
164. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Arroyave, G., Tejada, C. and Viteri, F. Kwashiorkor in children and its response to protein therapy. *J. Amer. Med. Assoc.*, 164: 555-561, 1957.
165. Woodward, J. M. and Miralga, G. J. Influence of *Pasteurella tularensis* on enzymes involved in energy metabolism in tissues of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 106: 333-335, 1961.
166. MacCallum, W. G. Fever. *The Harvey Lectures, Third Series*. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1910. p. 27-68.
167. Peters, J. P. and Van Slyke, D. D. *Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations*, vol. 1, 2nd ed. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1946. p. 677-678.
168. Coleman, W. and DuBois, E. F. Clinical calorimetry. VII. Calorimetric observations on the metabolism of typhoid patients with and without food. *Arch. Int. Med.*, 15: 887-938, 1915.

169. Coleman, W., Barr, D. P. and DuBois, E. F. Clinical calorimetry. XXX. Metabolism in erysipelas. *Arch. Int. Med.*, 29: 567-582, 1922.
170. DuBois, E. F. *Basal Metabolism in Health and Disease*. London, Lea and Bebiger, 1927, p. 375.
171. Kocher, R. A. Uber die Grösse des Eiweisszerfalls bei Fieber und bei Arbeitsleitung. Untersuchungen mittels des Stickstoffminimums. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 115: 82-123, 1914.
172. Barr, D. P. and DuBois, E. F. Clinical calorimetry. XXVIII. The metabolism in malarial fever. *Arch. Int. Med.*, 21: 627-658, 1918.
173. Grosman, C. M., Sappington, T. S., Burrows, B. A., Lavietes, P. H. and Peters, J. P. Nitrogen metabolism in acute infections. *J. Clin. Invest.*, 24: 523-531, 1945.
175. Wilson, D. W., Bressani, R. and Scrimshaw, N. S. Infection and nutritional status. 1. The effect of chicken pox on nitrogen metabolism in children. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 9: 154-158, 1961.
174. Gandra, Y. R. and Scrimshaw, N. S. Infection and nutritional status. II. Effect of mild virus infection induced by 17-D yellow fever vaccine on nitrogen metabolism in children. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 9: 159-163, 1961.
176. Robinson, U., Béhar, M., Viteri, F., Arroyave, G. and Scrimshaw, N. S. Protein and fat balance studies in children recovering from kwashiorkor. *J. Trop. Pediat.*, 2: 217-223, 1957.
177. Jelliffe, D. B. *Infant nutrition in the subtropics and tropics*. Geneva, World Health Organization Monograph Series N^o 29, 1955.
178. Co Tui, Kuo, N. H. and Schmidt, L. The protein status in pulmonary tuberculosis. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 2: 252-264, 1954.
179. Pollack, H. and Halpern, S. L. The relation of protein metabolism to disease. *Advances in Prot. Chem.*, 6: 383-453, 1951.
180. Wohl, M. G., Reinhold, J. G. and Rose, S. B. Antibody response in patients with hypoproteinemia. With special reference to the effect of supplementation with protein or protein hydrolysate. *Arch. Intern. Med.*, 83: 402-415, 1949.
181. Venkatachalam, P. S. and Patwardhan, V. N. The role of *Ascaris lumbricoides* in the nutrition of the host. Effect of ascariasis on digestion of protein. *Trans. Roy. Soc. Med. & Hyg.*, 47: 169-175, 1953.
182. Stewart, J. University of Cambridge Institute of Animal Pathology, Report of Director, 3: 58-76, 1933. (cf Hunter, G. C. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 23: 705-714, 1953.)
183. Bueding, E. Metabolism of parasitic helminths. *Physiol. Rev.*, 29: 195-218, 1949.
184. Rapoport, S., Dodd, K., Clark, M. and Syllm, I. Postacidotic state of infantile diarrhea: Symptoms and chemical data. Postacidotic hypocalcemia and associated decreases in levels of potassium, phosphatase in plasma. *Amer. J. Dis. Child.*, 73: 391-441, 1947.
185. Jacobs, A. L., Leitner, Z. A., Moore, T. and Sharman, I. M. Vitamin A in rheumatic fever. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 2: 155-161, 1954.
186. Kagan, B. M. Observations on infection and certain vitamins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 214-219, 1955.
187. Katsampes, C. P., McCoord, A. B. and Phillips, W. A. Vitamin A ab-

- sorption test in cases of giardiasis. *Amer. J. Dis. Child.*, 67: 189-193, 1944.
188. Abbasy, M. A., Harris, L. J. and Ellman, P. Vitamin C and infection. Excretion of vitamin C in pulmonary tuberculosis and in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2: 182-183, 1937.
 189. Abbasy, M. A., Harris, L. J. and Gray Hill, N. Vitamin C and infection. *Lancet*, 2: 177-180, 1937.
 190. Harris, L. J., Passmore, R. and Pagel, W. Vitamin C and infection. Influence of infection on the vitamin C content of the tissue of animals. *Lancet*, 2: 183-186, 1937.
 191. Krishna, K. V. Calcuta: Annual Report of the All-India Institute of Hygiene and Public Health, 1939. Abstr. in *Trops Dis. Bull.*, 37: 744-745, 1940.
 192. Vaishwanar, P. S., Hobson, W. and Anwikar, A. K. Effect of influenza epidemic on whole blood ascorbic acid levels in Indian school children. *Indian J. Med. Sci.*, 13: 615-617, 1959.
 193. Von Bonsdorff, B. *Diphyllobothrium latum* as a cause of pernicious anemia. *Exp. Parasitol.*, 5: 207-230, 1956.
 194. Platt, B. S. and Wadsworth, G. R. Diet and anaemia; Zymotic and other factors. *Proc. Nutrition Soc.*, 15: 103-110, 1956.
 195. Cartwright, G. E., Lauritsen, M. A., Jones, P. J., Merrill, I. M. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. 1. Hypoferremia, hypercupremia, and alterations in porphyrin metabolism in patients. *J. Clin. Invest.*, 25: 65-80, 1946.
 196. Greenberg, G. R., Ashenbrucker, H., Lauritsen, M. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. IV. The lack of relationship between the diversion of iron from the plasma and the origin of the anemia. *J. Clin. Invest.*, 26: 114-120, 1947.
 197. Aschkenasy, A. On the pathogenesis of anemias and leukopenias induced by dietary protein deficiency. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5: 14-25, 1957.
 198. Contopolus, A. N., Van Dyke, D. C., Simpson, M. E., Garcia, J. F., Huff, R. L., Williams, B. S. and Evans, H. M. Increase in circulating red cell volume after oral administration of pituitary anterior lobe. *Blood*, 8: 131-139, 1953.
 199. Axelrod, A. E. and Pruzansky, J. The role of vitamins in antibody production. *Vitamin & Hormones*, 13: 1-27, 1955.
 200. Axelrod, A. E. and Pruzansky, J. The role of the vitamins in antibody production. *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 63: 202-213, 1955.
 201. Axelrod, A. E. and Hopper, S. Effect of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR8 in rats. *J. Nutrition*, 72: 325-330, 1960.
 202. Wertman, K., Crisley, F. D. and Sarandria, J. L. Complement-fixing murine typhus antibodies in vitamin deficiency states. III. Riboflavin and folic acid deficiencies. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 80: 404-406, 1952.
 203. Wertman, K. and Sarandria, J. L. Complement-fixing murine typhus antibodies in vitamin deficiency states. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 76: 388-390, 1951.
 204. Wertman, K. and Sarandria, J. L. Complement-fixing murine typhus

- antibodies in vitamin deficiency states. II. Pyridoxine and nicotinic acid deficiencies. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 78: 332-335, 1951.
205. Long, D. A. Ascorbic acid and the production of antibody in the guinea pig. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 31: 183-188, 1950.
 206. Axelrod, A. E. The role of nutritional factors in the antibody responses of the anamnestic response. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 6: 119-125, 1958.
 207. Schneider, H. A., Lee, J. M. and Olitsky, P. K. Effect of nutrition on the production of acute disseminated encephalomyelitis in mice. *J. Exp. Med.*, 105: 319-334, 1957.
 208. Parkes, A. S. Dietary factors in the homograft reaction. *Nature*, 184: 699-701, 1959.
 209. Axelrod, A. E., Hopper, S. and Long, D. A. Effects of pyridoxine deficiency upon circulating antibody formation and skin hypersensitivity reactions to diphtheria toxoid in guinea pigs. *J. Nutrition*, 74: 58-64, 1961.
 210. Zucker, T. F., Zucker, L. M. and Sronde, J. Antibody formation and natural resistance in nutritional deficiencies. *J. Nutrition*, 59: 299-308, 1956.
 211. Kabat, E. A. and Mayer, M. M. *Experimental immunochemistry*. 3rd ed., Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958. p. 45.
 212. Gros, P., Couraget, J. and Machebouef, M. Recherches sur l'existence de précurseurs protéiques dans la formation des anticorps. Travail effectué avec de la valine marqués par le carbone 14. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 34: 1070-1073, 1952.
 213. Green, H. and Anker, H. S. On the synthesis of antibody protein. *Biochim. et Biophys. Acta*, 13: 365-373, 1954.
 214. Cannon, P. R., Chase, W. E. and Wissler, R. W. The relationship of the protein reserves to antibody production. I. The effects of a low-protein diet and of plasmapheresis upon the formation of agglutinins. *J. Immunol.*, 47: 133-147, 1943.
 215. Wissler, R. W., Woolridge, R. L., Steffee, C. H. and Cannon, P. R. The relationship of the protein-reserves to antibody-production. II. The influence of protein repletion upon the production of antibody in hypoproteinemic adult white rats. *J. Immunol.*, 52: 267-279, 1946.
 216. Wissler, R. W. The effects of protein-depletion and subsequent immunization upon the response of animals to pneumococcal infection. II. Experiments with male albino rats. *J. Infect. Dis.*, 80: 264-277, 1947.
 217. Ruchman, I. The effect of nutritional deficiencies on the development of neutralizing antibodies and associated changes in cerebral resistance against the virus of western equine encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 53: 51-74, 1946.
 218. Olarte, J., Cravioto, J. and Campos, B. Inmunidad en el niño desnutrido. 1. Producción de antitoxina diftérica. *Bol. Hospital Infantil México*, 13: 467-472, 1956.
 219. Hodges, R. E., Bean, W. B., Ohlson, M. A. and Bleiler, R. E. Factors affecting human antibody response. III. Immunologic responses of men deficient in pantothenic acid. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 11: 85-93, 1962.

220. Balch, H. H. Relation of nutritional deficiency in man to antibody production. *J. Immunol.*, 64: 397-410, 1950.
221. Dancis, J., Osborn, J. J. and Julia, J. F. Studies of the immunology on the newborn infant. V. Effect of dietary protein on antibody production. *Pediatrics*, 12: 395-399, 1953.
222. Fernández, N. A. Serum antibody responses of malnourished children as compared with well nourished children. *Boi. Asoc. Med. Puerto Rico*, 52: 222-231, 1960.
223. Kahn, E., Stein, H. and Zoutendyk, A. Isohemagglutinins and immunity in malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5: 70-71, 1957.
224. Larson, D. L. and Tomlinson, L. J. Quantitative antibody studies in man. II. The relation of the level of serum proteins to antibody production. *J. Lab. & Clin. Med.*, 39: 129-134, 1952.
225. Pretorius, P. J. and De Villiers, L. S. Antibody response in children with protein malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 10: 379-383, 1962.
226. Good, R. A., Bridges, R. A. and Condie, R. M. Host-parasite relationship in patients with dysproteinemias. *Bacteriol. Rev.*, 24: 115-132, 1960.
227. Speirs, R. S. A theory of antibody formation involving eosinophils and reticuloendothelial cells. *Nature*, 181: 681-682, 1958.
228. Stavitsky, A. B. Mechanism of the secondary antibody response to proteins. *Fed Proc.*, 16: 652-660, 1957.
229. Mushett, C. W., Stebbins, R. B. and Barton, M. N. Studies on the pathologic effects produced by two analogs of pyridoxine. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 9: 291-296, 1947.
230. Juhlin, L. The effect of starvation on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. *Acta Physiol. Scand.*, 43: 262-274, 1958.
231. Steffee, C. H. The relationship of protein depletion to natural resistance. *J. Infect. Dis.*, 86: 12-26, 1950.
232. Berry, L. J., Davis, J. and Spies, T. D. The relationship between diet and the mechanisms for defense against bacterial infections in rats. *J. Lab. & Clin. Med.*, 30: 684-694, 1945.
233. Cottingham, E. and Mills, C. A. Influence of environmental temperature and vitamin deficiency upon phagocytic functions. *J. Immunol.*, 47: 493-502, 1943.
234. Nungester, W. J. and Ames, A. The relationship between ascorbic acid and phagocytic activity. *J. Infect. Dis.*, 83: 50-54, 1948.
235. Guggenheim, K. and Buechler, E. Nutrition and resistance to infection. Bactericidal properties and phagocytic activity of peritoneal fluid of rats in various states of nutritional deficiency. *J. Immunol.*, 54: 349-356, 1946.
236. Guggenheim, K. and Buechler, E. Nutrition and resistance to infection. *J. Immunol.*, 58: 133-139, 1948.
237. Howie, J. W. and Porter, G. Breeding, growth and resistance to infection of mice fed on six natural diets. *Brit. J. Nutrition*, 4: 175-185, 1950.
238. Balch, H. H. and Spencer, M. T. Phagocytosis by human leucocytes. II. Relation of nutritional deficiency in man to phagocytosis. *J. Clin. Invest.*, 33: 1321-1328, 1954.

239. Feller, A. E., Roberts, L. B., Ralli, E. P. and Francis, T. Studies on the influence of vitamin A and vitamin C on certain immunological reactions in man. *J. Clin. Invest.*, 21: 121-137, 1942.
240. Tejada, C., Argueta, V., Sánchez, M. and Albertazzi, C. Phagocytic and alkaline phosphatase activity of leukocytes in children recovering from kwashiorkor. *J. Pediat.*, 64: 753-761, 1964.
241. Cottingham, E. and Mills, C. A. Timing of phagocytic changes in malnutrition. *J. Lab. & Clin. Med.*, 30: 498-502, 1945.
242. Asirvatham, M. The bone marrow and its leukocytic response in protein deficiency. *J. Infect. Dis.*, 83: 87-100, 1948.
243. Braham, J. E., Tejada, C., Guzman, M. A. and Bressani, R. Chemical and histological changes in the femurs of chicks fed lysine-deficient diets. *J. Nutrition*, 74: 363-375, 1961.
244. Guggenheim, K. and Buechler, E. The effect of quantitative and qualitative protein deficiency on blood regeneration. 1. White blood cells. *Blood*, 4: 958-963, 1949.
245. Kornberg, A., Daft, F. S. and Sebrell, W. H. Granulocytopenia and anemia in rats fed diets of low casein content. *Science*, 103: 646-648, 1946.
246. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. and Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold Ltd., 1954.
247. Doan, C. A. Folic acid (synthetic L. case factor), and essential panhematopoietic stimulus. Experimental and clinical studies. *Amer. J. Med. Sci.*, 212: 257-274, 1946.
248. Arkwright, J. A. and Zilva, S. S. Some observations of the effect of diet on the inflammatory reaction. *J. Pathol. Bacteriol.*, 27: 346-347, 1924.
249. Werkman, C. H., Baldwin, F. M. and Nelson, V. E. Immunological significance of vitamins. V. Resistance of the avitaminic albino rat to diphtheria toxin; production of antitoxin and blood pressure effects. *J. Infect. Dis.*, 35: 549-556, 1924.
250. Blackberg, S. N. Effect on the immunity mechanism of various avitaminosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 25: 770-771, 1927-28.
251. Mackie, T. J., Frasier, A. H. H., Finkelstein, M. H. and Anderson, E. J. M. The influence of nutrition on susceptibility to a bacterial toxin. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 13: 328-333, 1932.
252. Torrance, C. C. The relation between vitamin A metabolism and susceptibility to diphtheria toxin. *Amer. J. Hyg.*, 18: 375-392, 1933.
253. King, C. G. and Menten, M. L. The influence of vitamin C level upon resistance to diphtheria toxin. 1. Changes in body weight and duration of life. *J. Nutrition*, 10: 129-140, 1935.
254. Skarnes, R. C. and Watson, D. W. Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. *Bacteriol. Rev.*, 21: 273-294, 1957.
255. Findlay, G. M. and Maclean, I. Bactericidal action of the blood in certain dietary deficiencies. *Biochem. J.*, 19: 63-70, 1925.
256. Smith, G. H. and Wason, I. M. Serological factors of natural resistance in animals on a deficient diet. *J. Immunol.*, 8: 195-200, 1963.
257. Wilson, G. S. and Miles, A. A. *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 4th ed., vol. I, Chapters 4 and 7, Balti-

- more, The Williams and Wilkins Co., 1957.
258. Wardlaw, V. The bactericidal activity of the properdin system. *J. Exp. Med.*, 103: 553-575, 1956.
 259. Rowley, D. Antibacterial systems of serum in relation to nonspecific immunity to infection. *Bacteriol. Rev.*, 24: 106-114, 1960.
 260. Chu, F. T. and Chow, B. F. Correlation between vitamin C content and complement titer of human blood plasma. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 38: 679-682, 1938.
 261. Ecker, E. E., Pillemer, L., Griffiths, J. J. and Schwartz, W. P. Complement and ascorbic acid in human scurvy. *J. Amer. Med. Assoc.* 112: 1449-1452, 1939.
 262. Spink, W. W., Michelsen, O. and Agnew, S. The relation of ascorbic acid to human complement. *J. Clin. Invest.*, 20: 434, 1941.
 263. Wertman, K., Smith, L. W. and O'Leary, W. M. The effects of vitamin deficiencies on some physiological factors of importance in resistance to infection. 1. Niacin-tryptophane deficiency. *J. Immunol.*, 72: 196-202, 1954.
 264. Salton, M. R. J. The properties of lysozyme and its action on microorganisms. *Bacteriol. Rev.*, 21: 82-99, 1957.
 265. Andersen, O. Über die Verhältnisse des Lysosyms bei Xerophthalmie. *Acta Paediat.*, 14: 81-91, 1932.
 266. Sullivan, N. P. and Manville, I. A. Relationship of the diet to the self-regulatory defense mechanism. II. Lysozyme in vitamin A and in uronic acid deficiencies. *Amer. J. Public Hlth.*, 27: 1108-1115, 1937.
 267. Dawson, C. E. and Blagg, W. Further studies on the effect of human saliva on the cholera vibrio in vitro. *J. Dent. Res.*, 29: 240-254, 1950.
 268. Hirsch, J. G. Antimicrobial factors in tissues and phagocytic cells. *Bacteriol. Rev.*, 24: 133-140, 1960.
 269. Dubos, R. J. *Biochemical determinants of microbial disease*. Harvard University Monograph in Medicine and Public Health N° 13. Cambridge, Harvard University Press, 1954.
 270. Martin, S. P., McKinney, G. R., Green R. and Becker, C. The influence of glucose, fructose and insulin on the metabolism of leukocytes of healthy and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 32: 1171-1174, 1953.
 271. Kinsell, L. W. Nutritional and metabolic aspects of infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 240-251, 1955.
 272. Kass, E. H. Hormones and host resistance to infection. *Bacteriol. Rev.*, 24: 177-185, 1960.
 273. Robinson, H. J. Adrenal cortical hormones and infection. *Pediatrics*, 17: 770-780, 1956.
 274. Smith, E. B., Beamer, P. R., Vellios, G. and Schulz, D. M. *Principles of Human Pathology*. New York, Oxford University Press, 1959. p. 250.
 275. Pollack, H. Altered prognosis in the diabetic with infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 311-313, 1955.
 276. Lurie, A. O. and Jackson, W. P. U. The effects of altered nutrition on the function of endocrine glands. In *Recent Advances in Human*

- Nutrition, J. F. Brock (ed.). London, J. A. Churchill Ltd., 1961, p. 333-350.
277. Zubirán, S. and Gómez-Mont, F. Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. *Vitamins & Hormones*, 11: 97-132, 1953.
278. Mulinos, M. G. and Pomerantz, L. Hormonal influences on the weight of the adrenal in inanition. *Amer. J. Physiol.*, 132: 368-374, 1941.
279. Selye, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.*, 6: 117-230, 1946.
280. Eisenstein, A. B. Effects of dietary factors on production of adrenal steroid hormones. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5: 369-376, 1957.
281. Morgan, A. F. The effect of vitamin deficiencies on adrenocortical function. *Vitamins & Hormones*, 9: 161-212, 1951.
282. Horwitt, M. K. Implications of observations made during experimental deficiencies in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 165-174, 1955.
283. Wolbach, S. B. The pathologic changes resulting from vitamin deficiency. *J. Amer. Med. Assoc.*, 108: 7-13, 1937.
284. Mellanby, E. and Green, H. N. Vitamin A as an anti-infective agent. *Brit. Med. J.*, 1: 984-987, 1929.
285. Seidmon, E. and Arnold, L. Influence of vitamin A deficiency upon intestinal permeability for bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 29: 393-394, 1931-32.
286. Grant, A. H. Effect of calcium, vitamin C, vitamin D ratio in diet on the permeability of intestinal wall to bacteria. *J. Infect. Dis.*, 39: 500-508, 1926.
287. Lynch, J. E. Histological observations on the influence of a special diet used in experimental amebiasis in guinea pigs. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 6: 813-819, 1957.
288. Stryker, W. A. and Janota, M. Vitamin A deficiency and intestinal permeability to bacteria and toxin. *J. Infect. Dis.*, 69: 243-247, 1941.
289. Nordlie, R. C. and Fromm, H. J. Distribution of sulfur in regenerating wound tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 97: 246-249, 1958.
290. Perez-Tamayo, R. and Ihnen, M. The effect of methionine in experimental wound healing. A morphologic study. *Amer. J. Pathol.*, 29: 233-249, 1953.
291. Williamson, M. B. and Fromm, H. J. Effect of cystine and methionine on healing of experimental wounds. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 80: 623-626, 1952.
292. Williamson, M. B., McCarthy, T. H. and Fromm, H. J. Relation of protein nutrition to the healing of experimental wounds. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 77: 302-305, 1951.
293. Abt, A. F., Von Schuching, S. and Roe, J. H. Connective tissue studies. III. Ascorbic acid, collagen and hexosamine distribution and histology of connective tissue in scars produced in guinea pigs on various vitamin C dietary levels following wounding by abdominal incision. *J. Nutrition*, 70: 427-437, 1960.
294. Bavetta, L. A., O'Day, P. and Bekhor, I. Effect of dietary protein and ascorbic acid levels on biosynthesis of collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 106: 741-743, 1961.
295. Dunphy, J. E., Udupa, K. N. and Edwards, L. C. Wound healing:

- A new perspective with particular reference to ascorbic acid deficiency. *Ann Surg.*, 144: 304-317, 1956.
296. Gould, B. S. Direct action of ascorbic acid in collagen biosynthesis. *Fed. Proc.*, 17: 232, 1958.
297. Robertson, W. B. and Hinds, H. Polysaccharide formation in repair tissue during ascorbic acid deficiency. *J. Biol. Chem.*, 221: 791-796, 1956.
298. Slack, H. G. B. Connective tissue growth stimulated by carrageenin. 3. The nature and amount of polysaccharide produced in normal and scorbutic guinea pigs and the metabolism of a chondroitin sulphuric acid fraction. *Biochem. J.*, 69: 125-134, 1958.

Response of Pre-School Children to high intakes of Haitian cereal-bean mixtures

KENDALL W. KING¹, WILLIAM FOUGERE², JEAN FOUCAULD²,
GLADYS DOMINIQUE² AND IVAN D. BEGHIN³

SUMMARY

Blends of 70% rice, corn, or sorghum and 30% *Phaseolus vulgaris* have been tested in pre-school Haitian children. No evidence of either acute toxicity or intolerance developing from intakes of as much as 16 weeks was seen. When fed at levels providing 90% of the total protein intake the blends supported highly significant improvements in standard weight, led to corrected serum protein patterns, caused remission of nutritional edema, and improved values for skinfold thickness and internal arm circumference.

BACKGROUND

This is the third report on development of binary mixtures of staple foods indigenous to Haiti suitable for feeding pre-school children. The first (King) (1) described the proximate and amino acid composition of the major cereals and legumes currently grown there. The second (Sirinit *et al.*) (2) dealt with the protein quality and other nutritional potentialities of three such mixtures when studied in the rat. The present report describes the performance of children aged 1 to 5 years when they were fed 90% of their protein and 75% of their calories in the form of enriched rice, corn, or sorghum blends for periods of 6 or 8 weeks.

¹ Department of Biochemistry and Nutrition, Virginia Polytechnic Institute Blacksburg, Virginia, U.S.A.

² Bureau of Nutrition, Department of Public Health, Port-au-Prince, Haiti.

³ Pan American Health Organization, World Health Organization.

Received 6-1-66

Products like Incaparina have a vital role to play in Haiti as in other parts of Latin America, but only in those segments of the population which purchase their food through wholesale food channels. The blends we have been seeking are intended for use in nutrition education in rural Haiti where food is not a part of organized commerce. Although amenable to commercial production they are intended for home preparation.

The target criteria in terms of nutritional quality lie considerably below the comparable figures for Incaparina. This is simply a recognition of the hard facts of life among the Haitian peasantry. The villages described by Beghin *et al.* (3, 4), with endemic nutritional edema in 5 to 10% incidence and 3 to 11% of the pre-school youngsters showing third degree malnutrition according to the system of Gomez, are not unusual. Jelliffe and Jelliffe (5) described a similar nutritional status.

In such communities experience with the rehabilitation centers of Bengoa (6) has been very encouraging as a means toward the public health goal of eradicating kwashiorkor. This goal is one considerably less than that of an optimally nourished population. It is a goal, however, that is concrete and attainable in a foreseeable period of time. The highest aspiration for these mixtures is that they will be able to carry the burden of achieving the eradication of kwashiorkor through maternal education.

The eight target criteria for the mixtures have been the following:

1. ingredients restricted to those common on rural markets,
2. a maximum of two components to simplify teaching of mothers,
3. amenable to current cooking practices,
4. freedom from toxicity,
5. sustained acceptance as major food,
6. 12-15% crude protein of PER 1.7 - 2.0,
7. ability to support reasonable growth,
8. minimum cost.

The data to be presented bear on the closeness with which the three mixtures or blends now available meet these criteria.

EXPERIMENTAL PROTOCOL AND RESULTS

The Blends

Mixtures containing 70% cereal and 30% *Phaseolus vulgaris* (pois rouge) were ground into a coarse flour using ingredients bought in local markets. The flour was then enriched with iron, thiamine, riboflavin, and niacin at double the levels usually employed with wheat flour in the United States. Dicalcium phosphate was added at 3.08 kilograms per ton. Whole cereals and beans were used throughout. Amino acid analyses of anaerobic 6 N HCl hydrolysates were conducted as described by Spackman *et al.* (7). Control hydrolyses at 24, 48, and 72 hours were run to allow correction for losses during hydrolysis. Internal standards of nor-leucine and 3-guanidino-2-amino-propionic acid were run with all samples. The results appear in Table 1.

Proximate analyses yielded the data in Table 2.

TABLE 1
AMINO ACID COMPOSITION OF CORN, RICE, AND SORGHUM
BLENDS WITH 30% PHASEOLUS VULGARIS*

Amino Acid	MILLIGRAMS PER GRAM, OVEN-DRY BASIS		
	Rice blend	Corn blend	Sorghum blend
Lysine	6.76	6.75	6.92
Histidine	3.43	3.94	4.01
Ammonia	2.59	2.80	3.88
Arginine	7.27	5.93	7.29
Aspartic Acid	12.9	13.1	13.3
Threonine	4.36	4.71	4.83
Serine	4.91	5.50	5.91
Glutamic Acid	19.45	22.3	24.2
Proline	6.07	8.70	7.50
Glycine	4.92	6.01	4.77
Alanine	5.56	7.01	8.85
Half-Cystine	0.69	0.48	0.80
Valine	7.06	6.78	7.28
Methionine	1.41	0.91	1.46
Isoleucine	5.60	5.75	6.14
Leucine	9.94	12.8	14.2
Tyrosine	2.23	2.40	3.55
Phenylalanine	6.47	6.63	7.26

* All values are average of duplicate analyses.

TABLE 2
 PROXIMATE ANALYSES OF ENRICHED CEREAL-BEAN BLENDS
 (% OVEN-DRY BASIS)

Component	Rice Blend	Corn Blend	Sorghum Blend
Crude Protein	12.8	15.5	15.9
Crude Fiber	1.7	2.7	2.5
Ash	1.8	2.9	1.7
Ether Extract	0.7	3.7	1.6
Nitrogen Free Extract	83.0	75.2	78.2

Evaluation in Children

Groups of 25 to 30 youngsters between 1 and 5 years old were admitted to a modified Rehabilitation Center of the kind proposed by Bengoa (6). They represented the more poorly-nourished but ambulatory children of Bon Repos, a village about 10 miles north of Port-au-Prince. They were fed three meals each day, six days per week. The menus were designed by a dietician so that 90% of the protein came from the blend under study. All recipes involved at least 30 minutes of cooking at boiling temperature to insure destruction of enzyme inhibitors and other toxins in the beans (Bressani *et al.*) (8). The remainder of the diets consisted of local market foods. The age, sex, and weight of each child were recorded at admission as well as the presence of edema. Each day the exact food consumption was measured and records were entered of fever, diarrhea, and any other health problem. Weights were measured weekly and a re-check for edema was made. On alternate weeks finger-prick blood samples were taken for analyses of albumin and globulin by electrophoresis, and total serum protein. At admission and on discharge hair pigmentation was observed and measurements of skinfold thickness and arm circumference were made.

For purposes of analysis the data from children were discarded if they were absent more than 20% of the time or had fever more than 20% of the time. Otherwise the responses of all youngsters are included in the data presented here.

During the first two weeks each child was examined by a

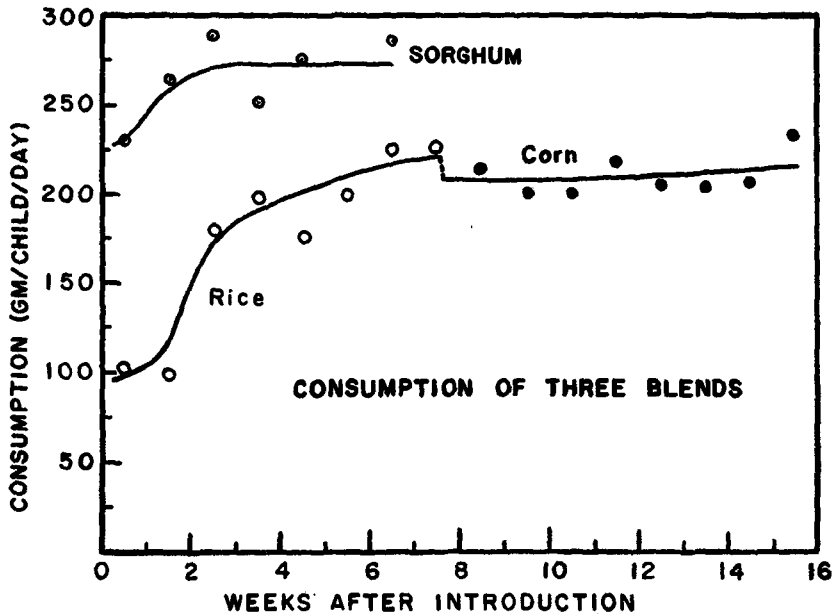
physician daily to detect any indications of toxicity or intolerance.

The first experimental period lasted 8 weeks and tested the rice-bean mixture. These same children were then fed the corn-bean blend for an additional 8 weeks. A new group of children was then started on the sorghum-bean blend for a period of 7 weeks.

RESULTS AND DISCUSSION

At no time was there any indication of toxicity or intolerance. Voluntary consumption, however, did not reach the level of 200 grams per child per day on the rice blends until the fourth week. The extent to which this delay resulted from a flavor or texture problem as distinct from the inexperience of the mothers and the center supervisor with the new recipes, cannot be sorted out. Actual consumption is shown in Figure 1. Once intakes in excess of 200 grams per day had been reached, however, they were sustained. There was no evidence that prolonged feeding led to developing an aversion

FIGURE 1



to the foods among the first group of children who ate the relatively monotonous diet for 16 weeks. When a new group of youngsters was started on the sorghum-bean blend, average intakes in excess of 200 grams per day were seen during the first week and rose to the range of 250 to 275 grams per day over the remainder of the experimental period.

Several characteristics of the children along with data describing attendance, disease-incidence, and meal rejection appear in Table 3. Particular attention is called to the incidence of rejection of meals during the final week of feeding. The rice and corn blends were rejected 8% of time and the sorghum blends 1% of the time. Neither figure is considered greater than is to be expected of normal youngsters offered a more conventional diet.

Food consumption, cost, weight, skinfold thickness, and internal arm circumference data are presented in Table 4. All of the blends supported highly significant improvement in actual weight expressed as percent of standard weight. (Corrections for the increase in standard weight during each experimental period were made.) In addition, skin fold thickness increased, and muscular development as reflected by the measurement of internal arm circumference improved.

TABLE 3
GENERAL DATA ON THE THREE GROUPS OF CHILDREN FED
THE CEREAL-BEAN BLENDS

Observation	Rice blend	Corn blend	Sorghum blend
Number of Children	20	15	21
Age Range, Months	15-61	20-56	12-55
Percent Females	70	73	52
Number Admitted with Edema	7	0	4
Weeks to Remission of Edema ¹	2.5	—	3.2
Days Absent ¹	2.2	2.7	0.9
Days of Diarrhea ¹	2.3	3.0	2.4
Days of Fever ¹	1.8	3.2	0.8
Number of Meals Rejected, last 7 days ¹	1.7	1.7	0.2

¹ Average values.

TABLE 4

CONSUMPTION, COST, AND ANTHROPOMETRIC DATA FROM CHILDREN CONSUMING HIGH LEVELS
OF CEREAL-BEAN MIXTURES

PARAMETER	RICE BLEND		CORN BLEND		SORGHUM BLEND	
	Initial	Final	Initial	Final	Initial	Final
Consumption:						
Grams per child per day	—	178	—	210	—	264
Calories per child per day	—	637	—	738	—	874
Protein, grams per child per day	—	23	—	32	—	39
Cost, cents (U.S.) per child per day	—	4.0	—	2.8	—	2.9
Body Weight Gain, Total in grams	—	983	—	419	—	600
Percent Standard Weight	64.8	70.6**	71.0	73.2**	71.3	75.4**
Skinfold Thickness, mm.	4.7	5.8*	5.5	5.7	4.1	4.9*
Internal Arm Circumference, cm.	12.7	13.4*	13.1	13.5*	12.3	12.8**

*p = 0.05 compared to initial value.

**p = 0.01 compared to initial value.

TABLE 5

RESPONSE OF TOTAL SERUM PROTEIN TO PROLONGED EATING OF CEREAL-BEAN BLENDS
(AVERAGE IN GRAMS/100 ML)

OBSERVATION	Rice Blend	Corn Blend	Sorghum Blend
Initial Total Serum Protein <6.0 gm./100 ml.			
Start	5.0	—	5.1
2 weeks	5.8**	—	5.7
4 weeks	6.1**	—	6.3**
6 weeks	6.4**	—	6.1**
8 weeks	6.6**	—	—
Initial Total Serum Protein \geq 6.0 gm./100 ml.			
Start	6.7	6.8	6.6
2 weeks	6.6	7.0	6.4
4 weeks	6.3	6.7	6.4
6 weeks	6.7	6.9	6.4
8 weeks	6.7	7.0	

*p = 0.05 compared to value at start.

**p = 0.01 compared to value at start.

TABLE 6

RESPONSE OF SERUM ALBUMIN LEVELS TO PROLONGED EATING OF CEREAL LEGUME
BLENDS (AVERAGES IN GRAMS/100 ML)

OBSERVATION	Rice Blend	Corn Blend	Sorghum Blend
Initial Total Serum Protein <6.0 gm./100 ml.			
Start	2.7	—	2.5
2 weeks	3.3	—	3.0
4 weeks	3.5*	—	3.5**
6 weeks	3.3	—	3.2**
8 weeks	3.3	—	—
Initial Total Serum Protein \geq 6.0 gm./100 ml.			
Start	3.8	3.8	3.7
2 weeks	3.5	3.9	3.5
4 weeks	4.1	3.7	3.7
6 weeks	3.4	3.9	3.8
8 weeks	3.6	3.9	—

**p = 0.01 compared to starting value.

*p = 0.05 compared to starting value.

King *et al.* (9) showed that rural youngsters like those studied here would have been expected to gain 308 grams during a 8 week trial and 270 grams during a 7 week trial. The actual gains (Table 4) were 983 and 419 grams on the rice or corn diets (8 weeks) and 600 grams on the sorghum diet (7 weeks).

About half of the children studied entered the trials with markedly depressed total serum protein concentrations (<6.0 gm./100 ml.), and depressed serum albumin levels (<3.0 gm./100 ml.). That these values rose into the normal ranges on eating the blends and that youngsters starting with normal values maintained their status is shown by the data in Tables 5 and 6.

In the relatively brief feeding periods reported here significant changes in hair pigmentation did not appear, but the marginal hair did become noticeably less easily plucked.

DISCUSSION

Judging these blends against the criteria set up as targets, they appear to be adequate. It is important to keep in mind that their main purpose is to serve as basic foods for the pre-school child in educating peasant women. Capitulating to the economic strictures on these women, it appears necessary to set up as the limited objective of present nutrition education the elimination of kwashiorkor and marasmus. The desirable goal—a nation of optimally nourished Haitian youngsters—is simply not a goal that can be envisioned by reasonable men within the decade.

Without apologizing for this acceptance of an objective so far short of what might be hoped, it is fair to point out that the eradication of any infectious disease such as yaws, small-pox, or malaria is only a partial step toward a healthy nation. Perhaps we as nutritionists need to adopt the highly successful public health tradition of eliminating diseases from a population one at a time starting with the most severe.

The order of attack in one country might be kwashiorkor, keratomalacia, marasmus, endemic goiter, nutritional anemia, beri beri, and obesity. In another country quite a different order would be necessary. The point is that in many nations

any attempt to combat all forms of malnutrition simultaneously is similar in complexity to a public health attack on all infectious diseases at once. Either program would be doomed to failure in almost any contemporary nation.

Protein-calorie malnutrition being the most prevalent fatal nutritional disease in Haiti today, deserves first attention. Through a network of nutritional rehabilitation centers using these blends as the core of maternal nutrition training, it is our opinion that protein-calorie disease can be educated out of existence in Haiti even within the present limited and inefficient food production.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported financially by the Williams-Waterman Fund, Research Corporation, New York, New York, U.S.A., through this University, and the Pan-American Health Organization. The cooperation of the Caribbean-Canadian Chemical Company in preparing the blends and of the Sterwin Chemical Company in donating the enrichment mixtures is gratefully acknowledged.

Mlle. Germaine Desir participated actively in menu development and in supervising the operation of the feeding center. Drs. S. C. Smith and W. H. Sebrell, Jr., provided valuable advice in designing the child-feeding trials. Technical assistance was given by K. M. Abdo Mohammad, A. Chandrasekaran, J. M. Albert, M. E. Nunn, Mrs. B. D. Hall, and Mrs. D. P. Poe.

The impetus to attempt development of these blends arose from conversations of the senior author with Dr. Harold A. Wood, then Chief Public Health Officer of the United States Operations Mission (now USAID).

BIBLIOGRAPHY

1. King, K. W. 1964. Development of All-plant Food Mixture Using Crops Indigenous to Haiti: Amino Acid Composition and Protein Quality. *Econ. Botany* 18, 311-322.
2. Sirinit, K., A. M. Soliman, A. T. van Loo, and K. W. King. 1965. Nutritional Value of Haitian Cereal-Legume Blends. *J. Nutrition* 86, 415-423.
3. Beghin, I., K. W. King, W. Fougere, J. Foucauld, and G. Dominique. 1965. Le Centre de Recuperation pour Enfants Malnourris de Fond-Parisien (Haiti). *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 45, 557-576.
4. Beghin, I., W. Fougere, and K. W. King. 1965. Enquête Clinique sur l'État de Nutrition des Enfants Prescolaires de Fond-Parisien et de Ganthier (Haiti). *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 45, 577-602.
5. Jelliffe, D. B., and Jelliffe, E. F. P. 1961. The Nutritional Status of Haitian Children. *Acta Tropica* 18, 1-45.
6. Bengoa, J. M. 1964. Nutritional Rehabilitation Programmes. *J. Trop. Pediat.* 10, 63-64.
7. Spackman, D. H., W. N. Stein, and S. Moore. 1958. Automatic Recording Apparatus for Use in the Chromatography of Amino Acids. *Anal. Chem.* 30, 1190-1205.
8. Bressani, R., L. G. Elfas, and A. T. Valiente. 1963. Effect of Cooking and of Amino Acid Supplementation on the Nutritive Value of Black Beans (*Phaseolus vulgaris*). *Brit. J. Nutrition* 17, 69-78.
9. King, K. W., Foucauld, J., Fougere, W., and Severinghaus, E. L. 1963. Height and Weight of Haitian Children. *Am. J. Clin. Nutrition* 13, 106-109.

La efectividad de la Yodación de la Sal en la prevención del Bocio Endémico en Colombia

I. RESULTADOS EN ESCOLARES DE CALDAS

ROBERTO RUEDA-WILLIAMSON, M.D., S.M.HYG. *, FRANZ PARDO
TÉLLEZ, M.D., E.S.P. **, FRANCISCO PIEDRAHÍTA HOYOS, M.D.,
E.S.P., M.Sc.***, JAIME ARIZA MACÍAS, M.D., E.S.P., M.Sc.('),
LUZ URIBE NARANJO, M.D. (")

RESUMEN

En el presente trabajo se hace una revisión del problema de bocio endémico en Colombia y del proceso de yodación de la sal realizado por la Concesión de Salinas, bajo la supervisión del Instituto Nacional de Nutrición.

Se presentan los resultados de una encuesta sobre bocio endémico llevada a cabo en octubre de 1965, en escolares de 7 municipios del Departamento de Caldas, después de 3 años de yodación efectiva de la sal, a escala nacional.

Se utilizó un criterio combinado de clasificación que permite, por una parte, comparar los resultados con los obtenidos en las encuestas de 1945 y 1952, y por la otra, tener un punto de referencia, para futuras investigaciones, acorde con la clasificación de la OMS.

El estudio mostró una prevalencia general de bocio, para los 7 municipios, de 1.8% por la clasificación antigua, y de 0.8% por la clasificación de la OMS, demostrándose una considerable reducción de la endemia, ya que la prevalencia observada en estos municipios en 1945 y 1952 fue de 83.1% y 33.9%, respectivamente.

* Director del Instituto Nacional de Nutrición.

** Jefe División de Investigación, Instituto Nacional de Nutrición.

*** Jefe Sección de Nutrición, Ministerio de Salud Pública.

(') Jefe División de Enseñanza, Instituto Nacional de Nutrición.

('') Coordinadora del PINA de Caldas, Instituto Nacional de Nutrición.

El descenso de la prevalencia registrado en 1952 se produjo después de 2 años de consumo experimental de sal yodada en estas localidades. Sin embargo, el descenso de la prevalencia de bocio hasta menos del 1%, obtenido ahora, en estos municipios, como efecto de la yodación de la sal para consumo nacional, permite asumir que el bocio endémico, como problema de salud pública en Colombia, está siendo firmemente superado.

En muestras de sal tomadas a nivel de los expendios, casas urbanas y rurales, se investigaron los contenidos de yodo y humedad, así como también los tipos de empaques y los sistemas empleados para la conservación de la sal. Los promedios de yodo correspondientes a las muestras de tiendas, casas rurales y casas urbanas fueron de 40, 30 y 37 p.p.m., respectivamente. Los porcentajes de humedad fueron, según el mismo orden, 2.5%, 2.0% y 3.7%.

Si se tiene en cuenta que el promedio de yodo en la sal obtenido en la Planta de Betania en los meses que precedieron al estudio fue de 62 p.p.m., la sal experimentó una pérdida de yodo que oscila entre el 36% y el 52%. Parece que la pérdida de yodo es debida a la menor estabilidad del yoduro de potasio, a los tipos de empaque y los sistemas empleados en la conservación de la sal a nivel del consumidor.

Se considera, sin embargo, que la sal continúa suministrando cantidades de yodo que satisfacen las necesidades de la población, pues, sobre la base de un consumo promedio per-cápita día de 15 g. de sal, la población de los municipios estudiados estaría recibiendo, en áreas urbanas y rurales, un promedio per-cápita día de 445 y 550 mcgm. de yodo, cantidades que sobrepasan las recomendaciones para este nutriente.

ANTECEDENTES

Los cronistas de la conquista y la colonia en el Nuevo Reino de Granada llamaron la atención desde el siglo XVI sobre la elevada prevalencia del coto o bocio endémico entre los habitantes de diversas regiones colombianas (1, 2, 3). Posteriormente, se publicaron importantes estudios sobre las causas y el tratamiento del bocio endémico y sobre los defectos mentales congénitos frecuentes en las regiones bociosas (4, 5, 6, 7). En este siglo continuó el interés por este problema de salud pública (8, 9, 10). Sin embargo, sólo a través de la encuesta nacional de bocio, realizada bajo la dirección de Parra, por la División de Nutrición del Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública (SCISP) y el Ministerio de Higiene, de 1945 a 1948 en 183.243 escolares de ambos sexos, de 385 municipios, se llegó a conocer realmente la magnitud y gravedad del problema del bocio endémico en el país. Los resultados de esta encuesta fueron dados a conocer por Parra en 1948 (11, 12, 13) y por Góngora y otros en 1950 (14). La prevalencia general del bocio, entonces encontrada, fue de 52.6%, siendo los

departamentos más afectados Caldas (81.1%), Cauca (79.6%), Huila (69,2%) y Tolima (60.6%).

El consumo de sal yodada, como medida eficaz para prevenir el bocio, fue recomendada en nuestro país por Boussingault (15) y por Caldas (3) desde principios del siglo pasado. En la encuesta nacional de bocio se destacó la carencia de yodo como principal factor etiológico de la endemia y se recomendó, como medida preventiva, la yodación de toda la sal destinada al consumo humano. En diciembre de 1947, y gracias a la iniciativa de Parra, fue aprobada por el Congreso Nacional la Ley 44, por medio de la cual se creó el antiguo Instituto Nacional de Nutrición, como dependencia del Ministerio de Higiene, y se recomendó la yodación de la sal para luchar contra el bocio endémico.

La explotación de la sal en Colombia es un monopolio del Estado, administrado por el Banco de la República, mediante la Concesión de Salinas. Este organismo es el responsable de la refinación y distribución de la sal en todo el territorio nacional. En mayo de 1950, la Concesión de Salinas inició la elaboración de 300 toneladas mensuales de sal yodada, en el horno de Casablanca, municipio de Zipaquirá, en proporción de 5 mg. de yodo por 100 gm. de sal (50 p.p.m.). Las 300 toneladas de sal yodada fueron distribuidas con fines experimentales en los municipios de Aguadas, Aranzazu, Chinchiná, Manizales, Neira, Pácora y Salamina. Estos siete municipios de Caldas fueron seleccionados para la distribución inicial de la sal yodada, porque la prevalencia de bocio encontrada en ellos, en la encuesta nacional, fue muy alta, oscilando entre 78.0% para Manizales y 93.5% para Pácora y, además, por existir grandes facilidades para su distribución y control.

En abril de 1952, dos años después de iniciada la distribución experimental de sal yodada en los municipios mencionados, el Instituto Nacional de Nutrición adelantó una nueva encuesta en escolares, siguiendo el mismo criterio clínico de clasificación de la encuesta nacional (14), con el objeto de determinar la efectividad de la yodación de la sal en la prevención del bocio. Los resultados de esta encuesta (16) mostraron una disminución bastante acentuada en la prevalencia de la endemia. Los porcentajes de disminución fueron: Aguadas, 68.6%; Aranzazu, 67.8%; Chinchiná, 67.9%; Manizales, 52.1%; Neira, 62.8%; Pácora, 62.3%, y Salamina, 81.0%. El porcentaje de reducción para el total de los municipios fue

de 59.2%. En esta forma se comprobó, una vez más, la efectividad de la sal yodada en la prevención del bocio, ya que la prevalencia general para los siete municipios descendió hasta 33.9%.

En los años siguientes, la yodación tuvo serias dificultades para ser efectiva, determinadas básicamente por los rudimentarios procedimientos empleados en la elaboración de la sal. Estos consistían en dilución de la sal gema obtenida de la roca y su cristalización por ebullición y evaporación en grandes calderos. La sal, así obtenida, presentaba una alta proporción de impurezas y humedad que impedían la yodación en seco, permitiendo sólo realizarla mediante el uso de soluciones concentradas de yoduro de potasio, con el inconveniente de una distribución poco homogénea del yodo en la sal (17).

LA YODACION DE LA SAL PARA EL CONSUMO NACIONAL

El Decreto Legislativo 591 de 1955 estableció la yodación de la sal para consumo humano y animal, de acuerdo a las normas de la OMS. Sin embargo, debido a circunstancias adversas de orden técnico, económico y laboral, sólo hasta 1959 la Concesión de Salinas logró construir una refinería moderna, quedando en condiciones de dar cumplimiento al Decreto mencionado. Esta moderna refinería está situada en Betania, cerca de Zipaquirá, y opera en la siguiente forma: una vez que recibe la salmuera, ésta es purificada y concentrada en grandes evaporadores; el concentrado cristaliza en centrífugas especiales y, finalmente, la sal pasa por tambores para un secado completo (0.1% de humedad). Antes de ser empacada, la sal pasa por un transportador cilíndrico de tornillo que tiene adaptado un alimentador automático para la adición del yoduro de potasio en cristales, que viene estabilizando con carbonato de calcio al 10% (17).

En 1960 el Ministerio de Salud Pública encargó al antiguo Instituto Nacional de Nutrición de efectuar el control y la supervisión de la yodación de la sal en todo el territorio nacional. La encuesta de nutrición de Colombia (18), llevada a cabo en más de 10.000 personas en ese año, reveló que en los niños menores de 15 años la prevalencia del bocio estaba aún en 41% y mostró asimismo que el contenido de yodo en la sal de consumo era variable y estaba por debajo de los niveles considerados como aceptables para prevenir la endemia.

El nuevo Instituto Nacional de Nutrición, creado por la Ley 14 de 1963, tomó desde su iniciación, como uno de sus más importantes programas de nutrición y salud, el de la prevención del bocio endémico y planeó y ha venido desarrollando un cuidadoso programa de control y supervisión de la yodación de la sal. Desde los primeros meses de 1963, después de varias reuniones con técnicos de la Concesión de Salinas y de visitar las instalaciones de yodación de la sal en la Planta de Betania, éstas fueron revisadas y ajustadas, lo mismo que los procedimientos de análisis químicos y de reportes periódicos. Posteriormente, se estableció un sistema de análisis duplicados de muestras enviadas periódicamente por la Planta de Betania al Instituto, el cual, además, recolecta y analiza muestras tomadas al azar en los mercados locales de la capital y de los departamentos.

Como inicialmente se encontró que un cierto porcentaje de muestras perdía el yodo y tenía valores inferiores a 50 partes por millón, a fines de 1963 se decidió aumentar la proporción de yodo a 75 partes por millón, para asegurar su aporte adecuado y suficiente a nivel del consumidor (17). En la actualidad el Instituto, conjuntamente con la Sección de Nutrición del Ministerio de Salud Pública, adelanta una investigación para determinar la efectividad, a nivel del consumidor, del proceso de yodación de la sal por la Planta de Betania de Zipaquirá, correspondiendo el presente estudio a una etapa de dicha investigación (19).

Es conveniente anotar que de un total de 236.000 toneladas de sal consumidas en Colombia para todos los usos, en 1964, el 76% corresponde a la sal terrestre yodada por la Planta de Betania y el 24% restante, a sal marina no yodada; sin embargo, esta última se utiliza, en gran parte, para consumo animal e industrial. Teniendo en cuenta el aumento en la explotación de Betania, la Concesión de Salinas estima que la sal yodada alcanzará el 85% en 1966 (17).

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo básico del estudio ha sido determinar la efectividad de la yodación de la sal, a escala nacional, después de tres años de yodación efectiva y de control y supervisión adecuados en la planta y en el mercado nacional.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en octubre de 1965, en las escuelas urbanas de los municipios de Aguadas, Aranzazu, Chinchiná, Manizales, Neira, Pácora y Salamina, es decir, en los mismos siete municipios donde se realizó en 1952 un estudio similar, después de dos años de consumo experimental de sal yodada.

Fueron examinados 12.166 escolares de ambos sexos, cubriéndose, en cada municipio, los siguientes porcentajes de población escolar activa (matriculada): Aguadas, 73.4%; Aranzazu, 75.4%; Chinchiná, 41.9%; Manizales, 23.7%; Neira, 63.7%; Pácora, 81.7%, y Salamina, 81.9%. Las escuelas fueron seleccionadas al azar y los niños examinados en cada municipio fueron siempre en número suficiente para asegurar que el error máximo probable fuera inferior al 10%. En cada escuela se examinaron a todos los escolares asistentes.

Para establecer el criterio clínico de clasificación de los grados de bocio se tuvo en cuenta, por una parte, que los datos fueron comparables con los encontrados en las encuestas de 1945 y 1952, las cuales fueron realizadas siguiendo un criterio de clasificación (16) que difiere del recomendado actualmente por la OMS (20), y, por la otra, que los datos de esta última encuesta pudieran ajustarse a la clasificación actual de la OMS, con el propósito de tener, para futuras investigaciones, un punto de referencia acorde con este último criterio. De acuerdo a las consideraciones anotadas, se utilizó un criterio de clasificación combinado, que tiene como base la clasificación de la OMS, el cual fue adaptado con la colaboración y asesoría de Parra, director de la primera encuesta nacional de bocio. Así, pues, el criterio empleado incluye las equivalencias para las dos clasificaciones mencionadas, en la forma siguiente:

—Grupo 00: Comprende las personas cuyos lóbulos tiroideos no excedan dos veces al tamaño de la uña del dedo pulgar de la persona examinada. Este grupo corresponde al Negativo de la clasificación antigua (“tiroides normales y ligeras hipertrofias”) y corresponde, además, al grupo O de la OMS.

—Grupo 0: Comprende las personas cuyos lóbulos tiroideos se encuentran aumentados en tres o cuatro veces el tamaño de la uña del dedo pulgar de la persona examinada. Este

grupo corresponde a Una cruz (+) de la clasificación antigua ("hipertrofias moderadas") y corresponde, igualmente, al grupo O de la OMS.

Así, pues, la suma de los dos grupos anteriores corresponde al grupo O de la clasificación de la OMS, es decir, "personas sin bocio", considerando como tales a aquellas en que el aumento de los lóbulos tiroideos no excede cuatro veces el tamaño de la uña del dedo pulgar de la persona examinada.

Los grupos siguientes son los de la clasificación actual de la OMS, motivo por el cual sólo se da la equivalencia para la clasificación antigua.

—Grupo 1: "Personas con bocio palpable: En ellas se considera que el tiroides ha aumentado de cuatro a cinco veces, aunque no sea visible con la cabeza en posición normal. En la mayoría de estos casos es fácilmente visible con la cabeza echada hacia atrás y el cuello completamente extendido." Este grupo corresponde a Dos cruces (++) de la clasificación antigua ("hipertrofias bien marcadas").

—Grupo 2: "Personas con bocio visible: Aquellas en que el bocio se ve fácilmente cuando tienen la cabeza en posición normal, aunque se presenta de menor tamaño que en las del grupo 3. La palpación puede ayudar a determinar el volumen de la glándula, pero no es necesaria para el diagnóstico." Este grupo corresponde a Tres cruces (+++) de la clasificación antigua ("cotos apreciables a simple vista").

—Grupo 3: "Personas con bocio voluminoso: El bocio de esta clase se puede reconocer a considerable distancia. Produce gran desfiguración y puede ser del tamaño que cause dificultades en la mecánica respiratoria y en el uso de la ropa." Este grupo corresponde a Cuatro cruces (++++) de la clasificación antigua ("cotos muy grandes o enormes").

Conviene destacar que Parra participó en la aplicación de este criterio combinado en el terreno, constatando su comparabilidad con el criterio utilizado en las encuestas de 1945 y 1952. El examen clínico fue realizado por tres médicos del Instituto Nacional de Nutrición y el médico Jefe de la Sección de Nutrición del Ministerio de Salud Pública, quienes previamente realizaron una estandarización de criterios de clasificación en un grupo de escolares. Por otra parte, para reducir al máximo los errores de observación, se decidió que todo caso

positivo o dudoso fuera estudiado nuevamente por todos los examinadores.

Conjuntamente con el examen clínico de los escolares, se tomaron, como promedio en cada municipio, siete muestras de sal procedentes de tiendas, casas de la zona urbana y casas de la zona rural, con el objeto de determinar la cantidad de yodo y la influencia de algunos factores ambientales y de conservación en su estabilidad. En el Laboratorio del Instituto Nacional de Nutrición se efectuó la determinación de yodo en la sal por el sistema de oxidación con bromo (21).

Asimismo, en cada uno de los municipios, se tomaron muestras de agua del acueducto, con el fin de investigar yodo y dureza de las mismas. La determinación de yoduros y yodatos en el agua se realizó por el Método Fotométrico (22) y el Método modificado A.O.A.C. (21), respectivamente. La dureza se determinó de acuerdo al Método estandar para examen de aguas y aguas de desecho (23).

RESULTADOS

1. Clínicos.

En el Cuadro N^o 1 y el Gráfico N^o 1 se presenta la prevalencia de bocio endémico encontrada en los municipios estudiados, de acuerdo a los dos criterios de clasificación empleados, comparándola, a su vez, con la registrada en las encuestas de 1945 y 1952. Llama la atención su extraordinaria reducción en todos y cada uno de los municipios. La prevalencia encontrada oscila entre 2.4% y 0.7%, según la clasificación antigua, siendo la prevalencia general de 1.8%. De acuerdo con la clasificación de la OMS, estos índices oscilan entre 1.2% y 0.3%, siendo la prevalencia general de sólo 0.8%.

Se observa cómo la prevalencia de bocio descendió dramáticamente en estas localidades: del 83.1% en 1945 pasó a 33.9% en 1952 y, finalmente, a 1.8% en 1965 (menos del 1%, según la clasificación de la OMS).

Al comparar las prevalencias encontradas en los diferentes municipios según los dos criterios de clasificación, se encontró que las pequeñas diferencias existentes no son significativas estadísticamente ($P=0.13$).

En el Cuadro N^o 2 se presenta la distribución de los casos positivos, por grupos de edad y sexo. En relación a la edad, a medida que ésta avanza, los porcentajes de positividad van

CUADRO N° 1

PREVALENCIA COMPARATIVA DE BOCIO ENDEMICO EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS, DESPUES DE CONSUMO DE SAL YODADA. 1945 (1), 1952 (2) y 1965 (3)

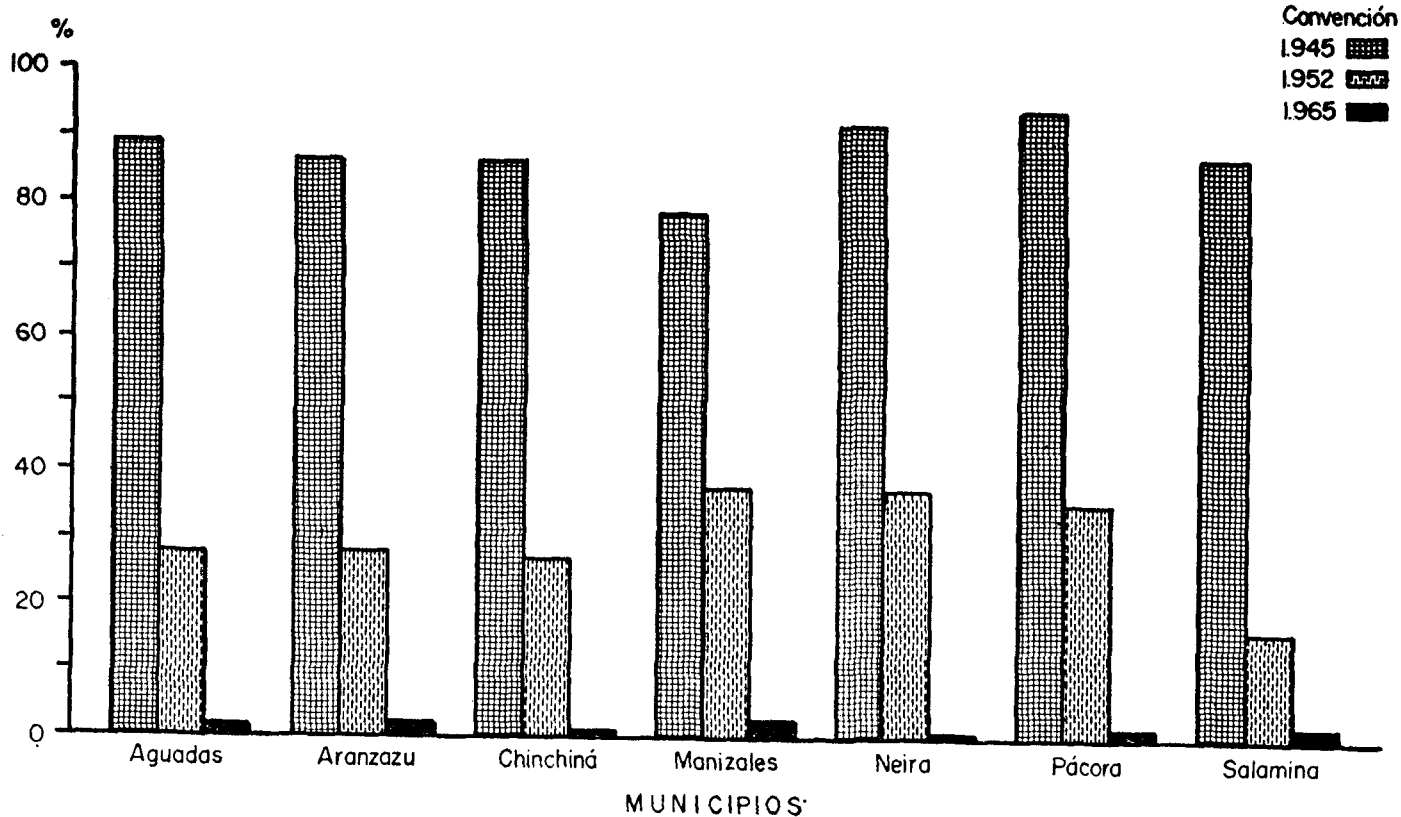
Municipios	1945			1952			1965				
	Examinados	Positivos	%	Examinados	Positivos	%	Examinados	Positivos Clasificación antigua	%	Positivos Clasificación de la OMS	%
Aguadas	1.067	958	89.8	618	174	28.2	980	15	1.5	6	0.6
Aranzazu	357	312	87.4	391	110	28.1	1.087	20	1.8	13	1.2
Chinchiná	503	431	85.7	649	178	27.5	1.059	7	0.7	3	0.3
Manizales	4.380	3.418	78.0	3.278	1.229	37.4	5.252	127	2.4	52	0.9
Neira	487	445	91.3	412	153	37.2	1.044	8	0.8	4	0.4
Pácora	656	614	93.5	901	317	35.2	1.048	19	1.8	12	1.1
Salamina	612	528	86.2	262	43	16.4	1.696	26	1.5	13	0.8
TOTAL	8.062	6.706	83.1	6.511	2.204	33.9	12.166	222	1.8	103	0.8

(1) Datos de la primera encuesta nacional de bocio.

(2) Datos después de dos años de consumo experimental de sal yodada.

(3) Datos después de tres años de consumo habitual de sal yodada, a escala nacional.

**GRAFICO N°1.- PREVALENCIA COMPARATIVA DE BOCIO ENDEMICO
EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS, DESPUES DE CONSUMO DE SAL YODADA
1.945 (1), 1.952 (2) y 1.965 (3)**



(1) DATOS DE LA PRIMERA ENCUESTA NACIONAL DE BOCIO

(2) DATOS DESPUES DE 2 AÑOS DE CONSUMO EXPERIMENTAL DE SAL YODADA

(3) DATOS DESPUES DE 3 AÑOS DE CONSUMO HABITUAL DE SAL YODADA A ESCALA NACIONAL

CUADRO Nº 2

CASOS POSITIVOS DE BOCIO EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS, SEGUN GRUPOS DE EDAD, SEXO Y CRITERIO CLINICO DE CLASIFICACION, Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE EXAMINADOS EN CADA GRUPO DE EDAD. ENCUESTA DE 1965.

Grupos de edad	EXAMINADOS		CLASIFICACION ANTIGUA				CLASIFICACION O.M.S.			
			NIÑOS		NIÑAS		NIÑOS		NIÑAS	
	Niños	Niñas	Positivos	%	Positivos	%	Positivos	%	Positivos	%
6 — 8	1.443	1.217	11	0.8	15	1.2	8	0.5	5	0.4
9 — 11	3.106	2.547	38	1.2	61	2.4	22	0.7	20	0.8
12 — 14	1.979	1.529	37	1.9	45	2.9	16	0.8	22	1.4
15 y más	239	106	4	1.7	11	10.4	3	1.2	7	6.6
TOTAL	6.767	5.399	90	1.3	132	2.4	49	0.7	54	1.0

CUADRO N° 3

CASOS POSITIVOS DE BOCIO EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS, SEGUN SU INTENSIDAD, CRITERIO CLINICO DE CLASIFICACION Y PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE EXAMINADOS EN CADA MUNICIPIO.
ENCUESTA DE 1965

Municipios	Exami- nados	CLASIFICACION ANTIGUA						CLASIFICACION O.M.S.			
		UNA CRUZ		DOS CRUCES		TRES CRUCES		GRADO 1		GRADO 2	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aguadas	980	9	0.9	3	0.3	3	0.3	3	0.3	3	0.3
Aranzazu	1.087	7	0.6	13	1.2	—	—	13	1.2	—	—
Chinchiná	1.059	4	0.4	3	0.3	—	—	3	0.3	—	—
Manizales	5.252	75	1.4	47	0.9	5	0.1	47	0.9	5	0.1
Neira	1.044	4	0.4	4	0.4	—	—	4	0.4	—	—
Pácora	1.048	7	0.7	12	1.1	—	—	12	1.1	—	—
Salamina	1.696	13	0.8	13	0.8	—	—	13	0.8	—	—
TOTAL	12.166	119	1.0	95	0.8	8	0.1	95	0.8	8	0.1

siendo mayores. Referente a sexo, la prevalencia es mayor en las niñas que en los niños, pero las diferencias sólo son significativas por la clasificación antigua.

El Cuadro N° 3 muestra los casos positivos de bocio, según su intensidad, medida por el tamaño de la glándula. La mayoría de los casos se clasificaron en Una cruz (+) y Dos cruces (++), de acuerdo con el criterio antiguo, y en Grado I, por el criterio de la OMS. Así, pues, la intensidad del bocio en la mayoría de los casos registrados fue bastante moderada.

Se estudió, además, la distribución de los casos positivos, diagnosticados por la clasificación antigua, según el número de años vividos en el municipio. En el Cuadro N° 4 puede observarse que un buen número de casos no siempre vivieron en el municipio donde fueron examinados; sin embargo, cabe

CUADRO N° 4
CASOS POSITIVOS DE BOCIO EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS,
SEGUN AÑOS VIVIDOS EN EL MUNICIPIO
ENCUESTA DE 1965

Municipios	AÑOS VIVIDOS EN EL MUNICIPIO			
	Menos de 2	2 — 4	5 y más	Siempre (1)
Aguadas	—	1	—	14
Aranzazu	—	1	5	14
Chínchiná	2	—	1	4
Manizales	12	27	29	59
Neira	—	1	1	6
Pácora	1	2	1	15
Salamina	2	3	3	18
TOTAL	17	35	40	130

(1) Naturales del Municipio y que siempre han permanecido en éste.

mencionar que la mayoría de éstos, en el momento del estudio, llevaban más de dos años de residencia en el lugar. Sobre el total de 222 casos registrados en los 7 municipios, 27 (12.2%) procedían de otras localidades de Caldas y 40 (18.0%) de otros departamentos.

Se buscó, finalmente, alguna relación entre bocio y consumo de aguas diferentes al acueducto del municipio, encontrándose que la totalidad de los casos positivos se surtían de agua de acueductos municipales, cuyos análisis se dan a conocer más adelante.

2. Análisis de sal y agua.

En el Cuadro N° 5 se presentan los promedios de yodo y los porcentajes de humedad de las muestras de sal recolectadas en los municipios del estudio, según su procedencia. En relación a yodo, el promedio más alto, 40 p.p.m., correspondió a las muestras de las tiendas; las muestras de las casas urbanas y rurales dieron promedios de 29.7 y 36.7 p.p.m., respectivamente. Sólo la diferencia entre los promedios de las tiendas y las casas urbanas es significativa, con $P=0.02$. Si se tiene en cuenta que la sal sale de la Planta de Betania con un promedio de 62.1 p.p.m. de yodo (24), llama la atención la pérdida de yodo que ésta experimenta hasta llegar al consumidor.

En relación a humedad de la sal, los porcentajes fueron de 2.5%, 2.0% y 3.7% para las muestras de las tiendas, casas urbanas y rurales, respectivamente. Sólo la diferencia entre los porcentajes de las dos últimas es significativa, con $P=0.05$.

CUADRO N° 5
PROMEDIO DE YODO Y PORCENTAJE DE HUMEDAD DE LAS MUESTRAS DE SAL TOMADAS EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS, SEGUN PROCEDENCIA DE LAS MISMAS, ENCUESTA DE 1965

Procedencia de las muestras	Número de muestras	Promedio de yodo p.p.m.	Porcentaje de humedad
Tiendas urbanas	18	40.0	2.5
Casas urbanas	18	29.7	2.0
Casas rurales	14	36.7	3.7

En el Cuadro N° 6 se muestra la relación entre niveles de humedad y p.p.m. de yodo. Como puede apreciarse, esta relación no resultó significativa en el presente estudio. La prueba de correlación fue, igualmente, negativa.

Conjuntamente con la recolección de la sal, se estudiaron los tipos de empaque o recipientes donde ésta era conservada. En el Cuadro N° 7 se presentan los promedios de yodo y los porcentajes de humedad, según estas características. Se observa que los promedios más altos de yodo fueron dados por las muestras de talegos de papel (42.8 p.p.m.), usados comúnmente en las tiendas, y por las empacadas en hojas de "congo" (semejantes a las de plátano) (39.2 p.p.m.), empleadas preferencialmente en las tiendas y en las casas rurales. Promedios relativamente bajos se encontraron en las muestras tomadas de recipientes de guadua (bambú), vidrio y aluminio, utilizados principalmente en las casas urbanas.

En relación a humedad, los porcentajes hallados en la mayoría de las muestras oscilaron entre 3.6% para las muestras empacadas en hoja de congo y 1.3% para la sal conservada en

CUADRO N° 6

RELACION ENTRE PORCENTAJES DE HUMEDAD DE LA SAL Y P.P.M. DE YODO. CALDAS. ENCUESTA DE 1965.

Humedad de la sal %	YODO EN LA SAL P.P.M.				Total
	— 20	20 — 29	30 — 39	40 y más	
— 1.0	—	3	2	7	12
1.0 — 1.9	2	4	2	2	10
2.0 — 2.9	2	2	1	9	14
3.0 — 3.9	1	1	3	—	5
4.0 y más	—	4	1	4	9
TOTAL	5	14	9	22	50

$\chi^2 = 20.48$; $N = 12$; $P = 0.06$

CUADRO N° 7

PROMEDIO DE YODO Y PORCENTAJE DE HUMEDAD DE LAS MUESTRAS DE SAL TOMADAS EN SIETE MUNICIPIOS DE CALDAS, DISTRIBUIDAS SEGUN EL TIPO DE EMPAQUE O RECIPIENTE DE DONDE SE TOMO LA MUESTRA. ENCUESTA DE 1965.

Tipo de empaque o recipiente	Número de muestras	Promedio de yodo p.p.m.	Porcentaje de humedad
Hoja de Congo (1)	20	39.2	3.6
Recipiente de guadua (2)	9	28.7	2.5
Talego de papel	7	42.8	1.3
Recipiente de aluminio	5	35.0	2.1
Recipiente de vidrio	4	18.7	1.3
Sacos de fique (3)	2	34.5	4.9
Otros empaques	3	38.0	1.5
TOTAL	50	34.7	2.6

(1) Similar a la hoja de plátano.

(2) Similar al bambú.

(3) Fibra obtenida de la hoja de pita (Agave Americana).

bolsas de papel y recipientes de vidrio. En dos muestras de sal empacadas en sacos de fique se halló una humedad de 4.9%.

Finalmente, se estudiaron algunos aspectos relacionados con la conservación misma de la sal. De las 50 muestras recolectadas, 32 fueron tomadas de recipientes abiertos, las cuales dieron un promedio de yodo de 33.8 p.p.m. y 2.4% de humedad; las restantes fueron tomadas de recipientes cerrados y dieron un promedio de yodo de 39.3 p.p.m. y 3.2% de humedad. Cabe destacar que sólo la diferencia entre los promedios de yodo resultó significativa. En las tiendas predominaron los recipientes cerrados, mientras que en las casas urbanas y rurales

predominaron los recipientes abiertos. Unas pocas muestras, 6 en total, se conservaban en lugares contiguos a estufas y fogones y, por tal motivo, recibieron calor irradiado de estos implementos. Estas muestras dieron un promedio de yodo de 27.7 p.p.m. y 2.3% de humedad.

Asimismo, durante la presente investigación, se tomaron muestras de agua de los acueductos de los siete municipios estudiados. Los resultados de los correspondientes análisis se presentan en el Cuadro N° 8. Llama la atención, por una parte, que las cifras de dureza y pH se encuentran dentro de los límites aceptables (25) y, por otra, la ausencia de yodo, tanto en forma de yoduro como de yodato.

CUADRO N° 8

RESULTADOS DE LOS ANALISIS DE AGUAS PROCEDENTES DE LOS ACUEDUCTOS DE LOS SIETE MUNICIPIOS DEL ESTUDIO. CALDAS. ENCUESTA DE 1965.

Municipios	pH	Dureza temporal CaCO ₃ p.p.m.	Dureza permanente CaCO ₃ p.p.m.	Dureza total CaCO ₃ p.p.m.
Aguadas	7.5	15	0	15
Aranzazu	6.8	19	0	19
Chinchiná	7.0	53	0	53
Manizales	6.8	25	12	37
Neira	7.5	29	0	29
Pácora	8.0	30	0	30
Salamina	8.0	51	0	51

NOTA: Los análisis de yoduro y yodato fueron negativos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La muestra de escolares examinados en cada municipio es suficientemente representativa. Anteriormente se anotó que, en relación a la población escolar activa (matriculada), se cubrieron porcentajes relativamente altos. En relación a la población total en edad escolar, de cada municipio, calculada para 1965, se cubrieron los siguientes porcentajes: Aguadas, 10.2%; Aranzazu, 21.8%; Chinchiná, 17.5%; Manizales, 9.1%; Neira, 20.4%; Pácora, 16.7%, y Salamina, 16.5%.

La reducción de la prevalencia de bocio, observada en todos los municipios del estudio, es verdaderamente dramática, hasta el punto de haber desaparecido la endemia como problema de salud pública (prevalencia menor del 1%).

Si se considera que el único factor nuevo introducido en estas comunidades, después de 1962, fue el yodo en la sal y que, como se verá más adelante, este vehículo está suministrando adecuadas cantidades de yodo, necesariamente ha de concluirse que el cambio observado se debe básicamente a esta importante medida de salud pública. No se estudió un grupo control, debido a la dificultad de precisar sitios del país donde no se consume sal yodada; sin embargo, los resultados del presente trabajo son tan concluyentes que no dejan duda de la efectividad de la sal yodada en el marcado descenso de la endemia.

Sobre edad y sexo no se hacen mayores comentarios, pues lo encontrado es precisamente lo que se ha observado con frecuencia en estudios similares (13, 26, 27), es decir, que el proceso afecta más a las mujeres que a los hombres, con máxima prevalencia en la edad de la pubertad. En esta edad, debido a los nuevos ajustes fisiológicos, aumentan las necesidades de yodo y cualquier situación desfavorable relacionada con la ingesta o utilización del mismo motiva el aumento de tamaño de la glándula tiroides (28).

Conjuntamente con la reducción de la prevalencia, se encontró una disminución en la intensidad del bocio, comparativamente con las encuestas de 1945 y 1952. Del total de positivos de la encuesta de 1965, el 96.4% se clasificó en el Grado I de la OMS. Esto indica que la yodación de la sal también jugó un papel fundamental en el descenso de la intensidad del proceso.

Los resultados de los análisis de la sal demostraron una pérdida de yodo del 36%, 52% y 41% para las muestras de las tiendas, casas urbanas y casas rurales, respectivamente, teniendo en cuenta el promedio de yodo obtenido en la Planta de Betania, que fue de 62.1 p.p.m., en los dos meses que precedieron al estudio (24). Se considera, sin embargo, que, a pesar de estas pérdidas, el contenido de yodo en la sal de consumo satisface las necesidades de la población por las razones que se exponen a continuación.

Aunque las recomendaciones diarias de yodo no han sido completamente definidas, la mayoría de los autores consideran que, para los adultos, ésta se encontraría entre los 100 y 300 microgramos; 100 mcgm. por día, según Greenwald (29) y el Comité de Nutrición de la British Medical Association; 100 a 200 mcgm. por día según Cantarow y Schepartz (30); 150 a 300 mcgm. por día según el U. S. National Research Council, Food and Nutrition Board (31).

En Colombia, según encuestas realizadas por el Instituto Nacional de Nutrición, el consumo promedio de sal, per-cápita día, es de 15 gramos. De acuerdo con este consumo y los promedios de yodo encontrados en las muestras examinadas, la ingestión promedio de yodo per-cápita día, a nivel de las casas urbanas y rurales, sería de 445 y 550 mcgm., respectivamente, por esta fuente.

El Grupo de Estudio de la OMS reunido en Londres en 1952 recomendó que si el consumo diario de sal es de 10 gm. y la sal seca y pura, debe yodarse con yoduro de potasio a la concentración de 1 parte por 100.000. De acuerdo con esta recomendación se espera que cada persona reciba diariamente, por este medio, 100 mcgm. de yodo (32); la Tercera Conferencia sobre los Problemas de Nutrición en la América Latina, reunida en Venezuela en 1953, recomendó que la sal proporcionara diariamente cerca de 400 mcgm. de yodo y que la yodación máxima fuera de 1 parte por 10.000 y la mínima de 1 parte por 20.000 (33); el Seminario sobre Yodación de la Sal para la Prevención del Bocio Endémico, reunido en Salta, Argentina, en 1965, recomendó que la yodación máxima fuera de 1 parte de yodo por 10.000 y la mínima de 1 parte por 50.000 (34). Vemos, pues, que, a pesar de la pérdida anotada, la disponibilidad de yodo en la sal se encuentra por encima de las recomendaciones estimadas.

Es sabido que el yoduro de potasio puede oxidarse, dando lugar a la liberación del yodo que se sublima. Sin embargo, la humedad puede influir, también, en la pérdida del yoduro y en su distribución en la sal contenida en un recipiente, ya que algunos tipos de empaque, propensos a humedecerse (cartón, papel, fibra, etc.), absorben con el agua el yoduro. Asimismo, éste se concentra en mayor proporción en las capas inferiores de la sal húmeda. Sin embargo, es posible que no se encuentre una relación inversa entre humedad y contenido de yodo en la sal, ya que puede existir, dependiendo del tipo de empaque y de los factores ambientales que han actuado previamente al análisis, las variables de yodo bajo y humedad baja o yodo alto y humedad alta, los cuales podrían explicar que en el presente trabajo no se haya encontrado una relación inversa entre humedad y contenido de yodo en la sal.

Se buscó, además, la relación entre los promedios de yodo y humedad y los sistemas empleados para el empaque y la conservación de la sal. En relación a yodo, los promedios más altos se encontraron en las muestras tomadas de sacos de 50 kilos de varias capas de papel y las hojas de congo. Estos empaques presentan una pared compacta que parece proteger la sal de la humedad. Las muestras tomadas de los recipientes empleados usualmente en las casas para conservar la sal (frascos de vidrio, ollas de aluminio, recipientes de guadua, etc.) dieron promedios relativamente bajos de yodo. Estos recipientes se mantenían abiertos en la mayoría de los casos, favoreciendo en esta forma los procesos de absorción y evaporación de agua con posible pérdida de yodo. Ya se anotó cómo las muestras tomadas de recipientes abiertos dieron promedios igualmente bajos de yodo.

Por último, debe mencionarse como factor de pérdida del yodo el hecho ya demostrado de la menor estabilidad del yoduro en comparación con otros compuestos afines (35).

RECOMENDACIONES

1. Los resultados del presente estudio se refieren solamente a siete municipios del Departamento de Caldas; sin embargo, dan bases para asumir que toda la población colombiana está recibiendo actualmente un notable beneficio con la yodación de la sal de la Planta de Betania y su control y supervisión permanentes por el Instituto Nacional de Nutrición,

por lo cual se recomienda que el programa de yodación de la sal de Betania y su control a nivel del consumidor se continúe y se extienda a las otras salinas terrestres y marítimas actualmente en explotación en el país.

2. Con el objeto de confirmar los beneficios del programa a escala nacional, se recomienda que el Instituto Nacional de Nutrición y el Ministerio de Salud Pública realicen, en un futuro próximo, una nueva encuesta nacional de bocio que permita comparar sus resultados con los obtenidos en 1945.

3. Teniendo en cuenta que se desconoce actualmente, para todo el país, la disponibilidad real de yodo en la sal a nivel del consumidor, se recomienda la realización de un estudio complementario del primero sobre el contenido de yodo en la sal en zonas urbanas y rurales representativas del país.

4. Considerando que la yodación de la sal de Betania se realiza con yoduro de potasio, compuesto menos estable que el yodato; y, asimismo, que los hallazgos del presente estudio indican pérdidas considerables de yodo a nivel del consumidor, se recomienda la realización de una tercera investigación complementaria para comparar las pérdidas de yodo en estos dos productos expuestos a diversos tipos de empaque comúnmente utilizados en el país, y estudiar, además, los costos comparativos de yodación efectiva con estos dos productos teniendo en cuenta, en cada caso, el yodo realmente disponible a nivel del consumidor.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Horacio Parra por la valiosa colaboración y asesoría prestada durante la planeación y ejecución de este estudio. De igual manera, dejan constancia de su reconocimiento por su ayuda y contribución en las diversas fases del estudio, a las siguientes personas: funcionarios de las Secretarías de Salud, Educación y Gobierno de Caldas; profesores y alumnos de las escuelas seleccionadas para adelantar el trabajo; funcionarios del Laboratorio y de la Sección de Estadística del Instituto Nacional de Nutrición.

SUMMARY

This work reviews the problem of endemic goiter in Colombia and salt iodization process, carried out by the "Concesión de Salinas" (Salt Mines Concession), under the supervision of the National Institute of Nutrition.

The results of an endemic goiter survey made during October 1965 are presented. This survey included school children in seven communities in the State of Caldas, after three years of effective salt iodization, on a national scale.

A combined criteria of classification were used; this will allow: first, a comparison of the results obtained through the 1945 and 1952 surveys, and second, a reference point for further investigations, according to WHO classification.

The goiter survey of the seven communities showed a significant reduction of the endemia. The goiter prevalence was found to be 1.8%, according the former criteria for classification, and 0.8%, according the WHO criteria; as compared with the previous prevalences of 83.1% and 33.9% found in 1945 and 1952, respectively.

The drop in the prevalence registered in 1952, was the result of two years of experimental consumption of iodized salt in these localities. However the reduction of the goiter prevalence to less than 1%, that was recently obtained at these communities as a result of salt iodization for national consumption, allows the assumption that endemic goiter, as a public health problem in Colombia, is being firmly overcome.

Salt samples taken at grocery stores and in urban and rural homes were examined in regard to iodine and moisture content, as well as, for different types of packing systems used for salt storage. Average iodine content corresponding to grocery stores and rural and urban homes, was found to be 40, 30 and 37 p.p.m., respectively. Moisture percentages were, in the same order, 2.5%, 2.0% and 3.7%.

Bearing in mind that average iodine in processed salt in the Betania plant during the month preceeding that of the survey was found to be 62 p.p.m., salt showed an iodine loss between 36% to 52%; it seems that an iodine loss is due to the lesser stability of potassium iodide in certain types of packing, and due to the systems used for salt storage at the consumer's level.

It is considered, however, that salt is furnishing iodine in sufficient amounts to satisfy the population's needs; as, based upon its average per capita day consumption of 15 gm. of salt, the population of the surveyed communities should be now receiving, in urban and rural areas, an average per capita day of 445 and 550 mcgs. of iodine. Such amounts surpass the recommendations for this nutrient.

REFERENCIAS

1. Aguado, P., Fray.—*Recopilación Historial Resolutoria de Santa Marta y el Nuevo Reino de Granada de las Indias del Mar Océano*. 1568. Imprenta Nacional, Bogotá, 1956.
2. Mutis, J. C.—“Reflexiones sobre la enfermedad que vulgarmente se llama coto”. *Papel periódico de Santa Fé de Bogotá*. N° 137:699, Santa Fe de Bogotá, 1794.
3. Caldas, F. J.—“El influjo del clima sobre los seres organizados”. *Semanario del Nuevo Reino de Granada*. *Santa Fé de Bogotá*. 1802, Biblioteca de Cultura Popular, Editorial Kelly, Bogotá, 1942.
4. Gil de Tejada, V.—“Memoria sobre las causas, naturaleza y curación de los cotos en Santa Fé”. *Rev. Soc. Colombiana Endocrinología* (1): 83-98 Dic. 1955, Bogotá.
5. Fernández de Madrid, J.—“Sobre la naturaleza, causas y curación del coto”. *Semanario del Nuevo Reino de Granada*. Memoria 2:8, Santa Fé de Bogotá, 1810.
6. Córdoba, J. F.—“Memorias sobre la naturaleza, causas, verdadera teoría y mejor método curativo del coto”. Imprenta de la Universidad. Bogotá, 1834.
7. Ucrós Cuellar, Antonio.—“Consideraciones histórico-endémicas del coto en Colombia”. *Unidia Suplemento* N° 1, pág. 1-60. Bogotá, Diciembre de 1960.
8. Socarrás, José Francisco.—“Coto y Cretinismo en Colombia”. *Anales de Economía y Estadística*. Revista de la Contraloría General de la República. Tomo V, N° 18. Pág. 65. Bogotá, 1945.
9. Ucrós Cuellar, A., y otros.—“Estado actual de la endemia del bocio en Mariquita (Colombia)”. *Revista Unidia* 10 (1): 1. Bogotá, 1963.
10. Saavedra Bayer, H.—*Estudio epidemiológico del bocio simple en la providencia de Guaduas*: Tesis de grado. Universidad Nacional. Bogotá, 1945.
11. Parra, H.—“Simple Goiter in Colombia”. *Amer. J. Publ. Health*, 38, 820, 1948.
12. Parra, H.—“Bocio simple en Colombia y yodización artificial de la sal”. Instituto Nacional de Nutrición, Bogotá. *Revista Colombiana de Pediatría*, 9, 176, Bogotá, 1948.
13. Parra, H.—“Coto simple en la población escolar colombiana”. *Anales de la Sociedad de Biología*, 3, 163, Bogotá, 1948.
14. Góngora y López, J.; Young, Iregui, B.—“Bocio simple y sal yodada en Colombia”. *Rev. Hig.*, 24, 291-328, 1950.
15. Boussingault, M.—“Memoria sobre las salinas yodíferas de los Andes”. *Viajes científicos a los Andes Ecuatoriales*. Traducción de J. Acosta. París, Laserre, editor, 1949.
16. Góngora y López, J.; Mejía Caicedo, F.—“Dos años de tratamiento del bocio simple con sal yodada en el Departamento de Caldas”. *Medicina y Cirugía (Colombia)*, 16: 357-371, 1952.
17. Rueda-Williamson, R.; Mondragón, E.—“La yodización de la sal en Colombia”. Bogotá, mimeógrafo. Instituto Nacional de Nutrición. Publicación DIR-65-23, 1965. Presentado al Seminario sobre Yodización

- de la Sal para la Prevención del Bocio Endémico, reunido en Salta, Argentina, 1965.
18. ICNND. Colombia Nutrition Survey. May-August 1960. Bethesda, Md. December 1961.
 19. Instituto Nacional de Nutrición.—“Protocolo del proyecto de investigación para determinar la efectividad, a nivel del consumidor, del proceso de yodización de la sal por la Planta de Betania de Zipaquirá”. Mimeógrafo. Instituto Nacional de Nutrición. Publicación DIR-65-11, 1965.
 20. Pérez, C.; Scrimshaw, N.; Muñoz, A.—“Técnica de las encuestas sobre bocio endémico”. OMS. Serie de Monografías, N° 44, 399-414, 1961.
 21. A.O.A.C.—*Methods of Analysis*, 461, 1960.
 22. “Método estandar para examen de aguas y aguas de desecho”. 461, 1963.
 23. “Método estándar para examen de aguas y aguas de desecho”. 46, 132, 1963.
 24. Banco de la República.—“Informe suministrado al Instituto Nacional de Nutrición sobre los promedios de yodo de la sal en el segundo semestre de 1965”.
 25. “International Standard for Drinking Water”. 28, 1960.
 26. Mustard, H. S.; Waring, J. I.—“Thyroid enlargement; occurrence in school children in Rutherford County, Tennessee”. *J. Amer. Med. Ass.*, 88, 714, 1927.
 27. Cabezas, A.; Pineda, T.; Scrimshaw, N.—*Amer. J. Public Health*, 43, 265, 1953.
 28. Hazard, J. B.—“Endemic Goiter. VI. Pathogenesis”. *Fed. Proc.*, 17 (Suplement N° 2): 95-99, 1958.
 29. Greenwald, I.—*Amer. J. Clin. Nutr.* 3:215, 1956.
 30. Cantarow, A.; Schepartz, B.—*Biochemistry*. Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 641, 1952.
 31. National Research Council.—“Recommended Dietary Allowances”. Washington, D. C., 1964.
 32. OMS.—“Study Group on Endemic Goiter”, final report. *Bull. Wld. Hlth Org.* 9, 293-301, 1953.
 33. FAO.—“Informe de la Tercera Conferencia sobre los Problemas de Nutrición en la América Latina”. Serie de Informes, N° 8, 1953.
 34. OPS/OMS.—“Seminario sobre Yodización de la Sal para Prevención del Bocio Endémico”. Salta, Argentina, 1965.
 35. Kelly, F. C.—*Bull. Wld. Hlth. Org.*, 9, 217, 1953.

Enriquecimiento de harinas de trigo, blanca e integral, con suplementos de origen animal y vegetal¹

ROBERTO JARQUÍN², PEDRO NORIEGA³ Y RICARDO BRESSANI⁴
Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP),
Guatemala, C. A.

RESUMEN

Se da cuenta de un total de diez experimentos biológicos, efectuados en ratas, con el propósito de establecer las cantidades mínimas de varios concentrados proteicos necesarios para mejorar la calidad de la proteína de las harinas de trigo, blanca e integral. A partir del estudio de los resultados relativos al índice de eficiencia proteica, se llegó a la conclusión de que para mejorar el valor proteico de las harinas, blanca e integral, éstas deben ser enriquecidas con cualquiera de los siguientes suplementos en las cantidades señaladas: 12% y 10% de harina de torta de semilla de algodón; 6% y 4% de caseína; 10% y 6% de harina de frijol de soya; 10% y 6% de leche descremada, y 6% y 4% de levadura torula, respectivamente.

El efecto de estos complementos puede atribuirse a que todos ellos aportan lisina, aminoácido en que el trigo es deficiente, y mayores cantidades de proteína. Se constató un coeficiente de correlación positivo de 0.64, altamente significativo, entre el índice de utilización proteica y el contenido de lisina de los diferentes concentrados.

Las harinas integrales necesitaron el agregado del complemento en menor cantidad y produjeron mayores aumentos en peso y en el índice de

1. Este trabajo se llevó a cabo con asistencia financiera de la Fundación W. K. Kellogg, con sede en Battle Creek, Michigan, Estados Unidos de América.
2. Científico de la División de Ciencias Agrícolas y de Alimentos del INCAP.
3. Parte de los datos que se dan a conocer en esta publicación corresponden al trabajo de tesis presentado por el señor Noriega ante la Escuela Nacional de Agricultura de Guatemala, previo a optar al título de Perito Agrónomo. El señor Noriega llevó a cabo tales investigaciones en los laboratorios centrales del Instituto, como becario de la Institución.
4. Jefe de la División de Ciencias Agrícolas y de Alimentos del INCAP.
Publicación INCAP E-361.
Recibido 28-4-66.

utilización proteica que las harinas blancas. Es muy probable que ello se deba a la superioridad nutricional de la harina integral sobre la harina blanca, que sufre algunas pérdidas durante el proceso de elaboración.

El agregado de gluten de trigo a las harinas no se tradujo en ninguna mejora, debido a que, al igual que la harina de trigo, esta proteína también es deficiente en lisina.

Las investigaciones realizadas por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) sobre los hábitos dietéticos y el consumo de alimentos revelan que en las regiones rurales de Guatemala las tortillas preparadas a base de maíz tratado con hidróxido de calcio constituyen un alimento primordial y que en las zonas urbanas hay una tendencia pronunciada de substituir éstas por pan (1). Se ha observado, asimismo, que entre las familias del medio rural el consumo de alimentos a base de trigo, tales como pan y pastas, guarda relación directa con la situación económica de la familia. Este fenómeno es atribuible al hecho de que este tipo de alimentos es aún de alto costo en las áreas que no han sido urbanizadas, y por ello su acepción es mayor entre los grupos de nivel económico más elevado.

La mayoría de los cereales contienen proteínas de bajo valor biológico, ya que éstas carecen de uno o más de los aminoácidos esenciales (2-5). Esto explica por qué las poblaciones que utilizan esos productos como parte básica de su dieta, y siendo esta última deficiente en cuanto a alimentos de origen animal, no satisfacen adecuadamente sus requerimientos dietéticos de proteínas (1). Por consiguiente, tanto la tortilla como el pan deben ser complementados con los aminoácidos limitantes en estos cereales a fin de que constituyan fuentes proteicas de buena calidad y mejoren la dieta de la población en general.

El presente estudio tuvo por finalidad determinar los niveles óptimos de enriquecimiento de las harinas de trigo, blanca e integral, con concentrados de origen animal y vegetal de alta calidad proteica.

MATERIAL Y METODOS

Valiéndose de un diseño dietético fijo en todos los experimentos, se elaboraron dietas de 3.500 gramos cada una, en

las que las harinas de trigo formaban 76% del total, y el complemento proteico adicionado oscilaba entre 2 y 14%. Todas las dietas fueron suplementadas adecuadamente con los otros nutrientes esenciales y contenían 5% de aceite de semilla de algodón, 1% de aceite de hígado de bacalao y 4% de sales minerales (6) y almidón, hasta completar 100 g. de ración, cuya proporción disminuyó en orden inverso a la cantidad de suplemento proteico adicionado. La solución de vitaminas (7) se agregó a las dietas a razón de 4 ml. por cada 100 g. de ración. Las harinas de trigo utilizadas en el estudio, todas ellas procesadas en el país, se obtuvieron por las vías comerciales; tanto los concentrados proteicos como la levadura torula, la caseína, la harina de torta de semilla de algodón, la leche descremada y la harina de frijol de soya, eran todos productos importados.

Los ingredientes y las raciones empleadas en los experimentos se analizaron en duplicado para determinar su contenido de nitrógeno, usando para el caso el método Kjeldahl, con destilación según Hamilton y Simpson (8).

Los ensayos biológicos se llevaron a cabo en ratas Wistar recién destetadas de 25 días de edad, de la colonia animal del INCAP. En todos los experimentos los animales se distribuyeron de acuerdo a su sexo y peso, en 10 grupos de tres machos y tres hembras cada uno, obteniendo un peso promedio igual para cada grupo. Las ratas se alojaron en jaulas individuales de tela metálica, con fondos levantados, y en todos los ensayos se les suministró alimento y agua *ad libitum* por espacio de cuatro semanas.

Se mantuvo un registro semanal de aumento de peso, así como de ingesta del alimento, con el objeto de establecer el incremento de peso en gramos y la tasa de eficiencia de utilización de la proteína.

En todas las pruebas se usó como testigo una ración básica que contenía 76% de harina de trigo, blanca o integral, según el caso, sin ningún suplemento, y dos raciones enriquecidas con gluten de trigo a los niveles de 5% y de 8.75%, respectivamente, para comparar las respuestas de los animales a la ración basal suplementada con sus propias proteínas, con la producida por las harinas complementadas con los concen-

trados proteicos bajo estudio. Estas dos últimas dietas también fueron preparadas con el propósito de que sirvieran como control del nivel proteico, ya que, según se sabe, el índice de eficiencia de la proteína aumenta hasta cierto punto en función del nivel proteico de la dieta.

RESULTADOS

Como lo revela el Cuadro N° 1, la proteína del trigo es deficiente en lisina, en comparación con los suplementos proteicos utilizados en este estudio, todos los cuales contienen de dos a cuatro veces más de este aminoácido.

CUADRO N° 1

CONTENIDO DE NITROGENO Y DE LISINA DE LOS DIFERENTES SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

SUPLEMENTO	Nitrógeno g./100 g.	Lisina mg./g. N
Harina de torta de semilla de algodón	7.83	225
Harina de frijol de soya	7.55	395
Levadura torula	6.66	493
Caseína	12.42	504
Leche descremada	5.11	496
Harina blanca de trigo	1.64	130
Harina integral de trigo	2.26	160
Gluten de trigo	12.44	109

Los valores promedio de lisina fueron obtenidos por medio de análisis microbiológicos efectuados en estos laboratorios.

CUADRO Nº 2

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE LAS HARINAS DE TRIGO, BLANCA E INTEGRAL,
CON HARINA DE TORTA DE SEMILLA DE ALGODON *

Ración Nº	TRATAMIENTO	HARINA BLANCA			HARINA INTEGRAL		
		% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.	% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.
1	0% de harina de algodón	9.03	21	0.92	9.57	60	1.85
2	2% de harina de algodón	9.44	33	1.40	10.97	65	1.72
3	4% de harina de algodón	10.63	34	1.28	11.53	93	1.94
4	6% de harina de algodón	11.75	50	1.54	11.68	89	2.01
5	8% de harina de algodón	12.62	64	1.62	13.36	131	2.02
6	10% de harina de algodón	13.41	89	1.85	13.94	144	2.10
7	12% de harina de algodón	14.03	114	1.96	14.65	138	2.04
8	14% de harina de algodón	14.05	114	1.99	16.17	152	1.90
9	5% de gluten de trigo	11.97	31	1.07	13.06	80	1.63
10	8.75% de gluten de trigo	14.25	46	1.12	15.25	90	1.54

* Elaborada por Borgonovo Hnos., El Salvador, C. A.

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina blanca: 46 g.

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina integral: 50 g.

Suplementación con harina de torta de semilla de algodón

Los resultados del enriquecimiento de las harinas de trigo, blanca e integral, con diferentes cantidades de harina de torta de semilla de algodón se dan a conocer en el Cuadro N° 2. En el caso de la harina blanca, la complementación con 12% de harina de algodón produjo un aumento en peso y un índice de utilización proteica similares a los obtenidos con mayores adiciones. El agregado de gluten de trigo a cualquiera de los dos niveles, y a pesar de que contenía cantidades de proteína semejantes a las de las dietas con 8 y 14% de harina de algodón, respectivamente, no indujo el crecimiento ni el índice proteico producidos por la harina de torta de semilla de algodón.

Con respecto a la harina integral, puede observarse que el agregado de 10% de harina de semilla de algodón tuvo como resultado un crecimiento e índice de utilización proteica más o menos iguales que los obtenidos con mayores cantidades de ésta. Asimismo, en contraste con los animales testigo, la adición de gluten de trigo aumentó ligeramente su crecimiento, pero no mejoró su índice de utilización de la proteína.

Suplementación con caseína

En el Cuadro N° 3 se presentan los resultados del enriquecimiento de las harinas, blanca e integral, con diferentes niveles de caseína. Los datos indican que 6% de caseína es la cantidad óptima a incorporar en la harina blanca, mientras que en el caso de harina integral, 4% de caseína es, al parecer, la cantidad óptima. El agregado de niveles mayores de caseína, a la harina blanca, produjo mejor crecimiento, pero esto no fue así en lo que respecta a la harina integral. Como en el experimento anterior, la adición de gluten de trigo, a pesar de su mayor aporte de proteína, no indujo mejoras significativas en la eficiencia proteica.

Suplementación con harina de frijol de soya

El enriquecimiento, con varios niveles de harina de frijol de soya, de las dietas elaboradas con harinas de trigo, blanca e integral, produjo los efectos que se dan a conocer en el Cuadro N° 4. Estos señalan que 10 y 6% de harina de frijol de soya indujeron mejoras significativas en la utilización pro-

CUADRO N° 3

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE LAS HARINAS DE TRIGO, BLANCA E INTEGRAL,
CON CASEINA

Ración N°	TRATAMIENTO	HARINA BLANCA			HARINA INTEGRAL		
		% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.	% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.
1	0% de caseína	9.07	17	0.86	10.09	47	1.58
2	2% de caseína	10.85	61	1.91	11.38	112	2.34
3	4% de caseína	11.97	102	2.39	12.51	145	2.54
4	6% de caseína	13.53	145	2.62	13.55	158	2.44
5	8% de caseína	15.06	156	2.59	15.22	150	2.21
6	10% de caseína	18.00	161	2.20	16.51	157	2.12
7	12% de caseína	19.44	170	2.11	17.49	148	1.98
8	14% de caseína	20.00	172	2.16	18.87	161	1.83
9	5% de gluten de trigo	13.54	33	0.95	12.48	78	1.68
10	8.75% de gluten de trigo	13.74	38	1.16	14.44	94	1.62

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina blanca: 42 g.

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina integral: 45 g.

CUADRO N° 4

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE LAS HARINAS DE TRIGO, BLANCA E INTEGRAL,
CON HARINA DE FRIJOL DE SOYA

Ración N°	TRATAMIENTO	HARINA BLANCA			HARINA INTEGRAL		
		% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.	% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.
1	0% de harina de frijol de soya	9.53	19	0.70	11.21	59	1.32
2	2% de harina de frijol de soya	10.18	33	1.10	12.53	93	1.65
3	4% de harina de frijol de soya	11.42	58	1.43	12.66	100	1.79
4	6% de harina de frijol de soya	12.32	79	1.66	13.32	125	1.89
5	8% de harina de frijol de soya	13.66	95	1.75	14.00	119	1.91
6	10% de harina de frijol de soya	14.07	127	2.01	14.80	139	1.95
7	12% de harina de frijol de soya	14.64	134	2.00	15.68	140	1.88
8	14% de harina de frijol de soya	15.32	141	2.05	16.56	141	1.80
9	5% de gluten de trigo	12.95	32	0.92	13.84	76	1.42
10	8.75% de gluten de trigo	15.59	43	0.94	16.61	93	1.35

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina blanca: 52 g.

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina integral: 50 g.

teica de la harina blanca y de la harina integral, respectivamente. El uso de mayores cantidades no mejoró el índice proteico, aunque sí se constató un ligero aumento en el peso de los animales. De nuevo el gluten de trigo que se incorporó para estudiar el efecto de la adición de mayores niveles proteicos no tuvo ningún resultado significativo en cuanto al aumento de la utilización de la proteína.

Suplementación con leche descremada

Los resultados de los experimentos con leche descremada se detallan en el Cuadro Nº 5. Puede observarse que el enriquecimiento, con 10 y 6% de ésta, respectivamente, mejoró la calidad de la proteína de ambas harinas (blanca e integral). Como en los casos anteriores, su incorporación a mayores niveles incrementó ligeramente el crecimiento de los animales, pero no tuvo ningún efecto sobre la utilización de la proteína. En este caso, el gluten de trigo tampoco se tradujo en mejoras significativas, a pesar de su mayor aporte en proteína.

Suplementación con levadura torula

En el Cuadro Nº 6 se detallan los resultados de estos estudios. Los datos revelan que el agregado de 6% de levadura torula mejoró la utilización de la proteína de la harina blanca, si bien 4% de ésta parece ser la cantidad más adecuada de incorporar en el caso de la harina integral. La adición de mayores niveles de torula a las raciones indujo leves aumentos de peso en los animales. Como ocurrió en los ensayos precedentes, el gluten de trigo no dio como resultado una mejora significativa de la utilización proteica.

DISCUSION

Los resultados demuestran claramente que la adición de concentrados proteicos, tanto de origen vegetal como de origen animal, a una ración basal compuesta en su mayor parte de harina de trigo, blanca o integral, mejora su calidad proteica, lo cual confirma los hallazgos obtenidos por distintos investigadores (9, 10).

Por otra parte, estudios efectuados tanto en ratas (11) como en humanos (12) indican que la proteína de las harinas de trigo, blanca (13) e integral (14), son deficientes en el

CUADRO N° 5

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE LAS HARINAS DE TRIGO, BLANCA E INTEGRAL,
CON LECHE DESCREMADA

Ración N°	TRATAMIENTO	HARINA BLANCA			HARINA INTEGRAL		
		% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.	% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.
1	0% de leche descremada	9.61	26	0.98	9.92	53	1.54
2	2% de leche descremada	10.24	41	1.32	11.44	77	1.78
3	4% de leche descremada	11.01	55	1.60	12.61	104	1.82
4	6% de leche descremada	11.56	89	1.92	13.30	126	1.98
5	8% de leche descremada	12.20	110	2.06	13.51	133	2.00
6	10% de leche descremada	12.78	127	2.19	14.06	140	2.08
7	12% de leche descremada	13.45	128	2.18	14.25	152	2.13
8	14% de leche descremada	14.24	143	2.18	15.50	149	1.99
9	5% de gluten de trigo	13.52	48	1.14	13.81	84	1.53
10	8.75% de gluten de trigo	16.40	52	1.05	16.45	97	1.41

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina blanca: 50 g.

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina integral: 49 g.

CUADRO Nº 6

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE LAS HARINAS DE TRIGO, BLANCA E INTEGRAL,
CON LEVADURA TORULA

Ración Nº	TRATAMIENTO	HARINA BLANCA			HARINA INTEGRAL		
		% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.	% de proteína de las dietas g.	Aumento de peso g.	Eficiencia proteica g.
1	0% de levadura torula	9.2	18	0.82	9.19	60	1.81
2	2% de levadura torula	9.2	32	1.29	10.58	97	2.06
3	4% de levadura torula	10.5	56	1.72	11.72	121	2.17
4	6% de levadura torula	11.3	94	2.18	12.73	139	2.13
5	8% de levadura torula	12.8	114	2.18	13.13	158	2.29
6	10% de levadura torula	13.3	132	2.31	13.95	160	2.15
7	12% de levadura torula	14.3	146	2.25	14.53	149	2.14
8	14% de levadura torula	14.3	141	2.28	16.53	145	1.89
9	5% de gluten de trigo	12.5	38	1.02	12.71	81	1.61
10	8.75% de gluten de trigo	14.4	42	1.10	15.34	94	1.55

Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina blanca: 46 g.

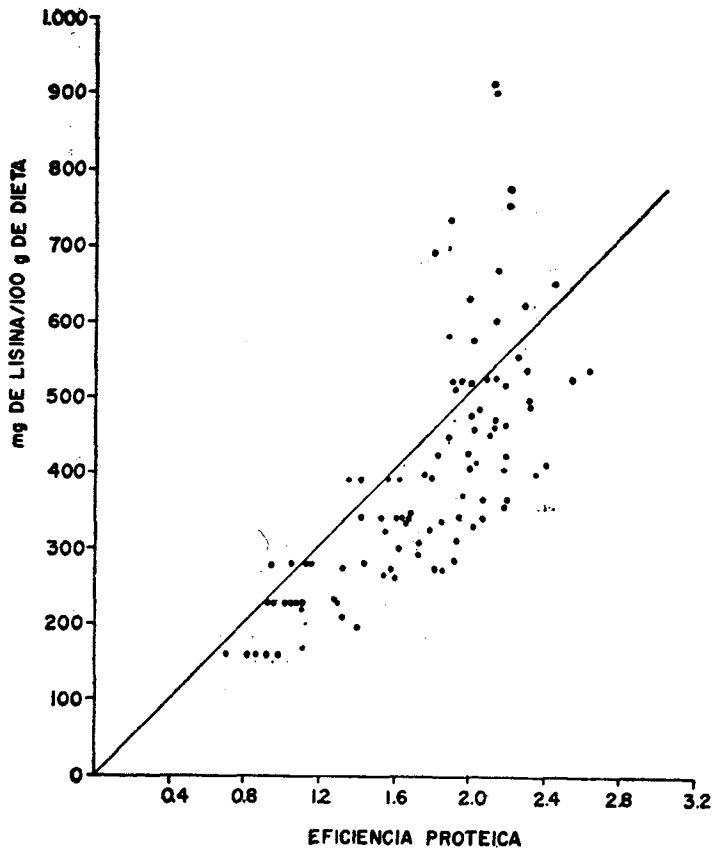
Peso inicial de las ratas alimentadas con las dietas de harina integral: 48 g.

aminoácido lisina. Ya que los concentrados proteicos que se utilizaron en esta investigación son fuente relativamente buena de lisina, se puede llegar a la conclusión ya señalada por otros investigadores (15, 16) de que el efecto benéfico de los diferentes concentrados, en cuanto al mejoramiento del valor nutritivo de la proteína del trigo, se debe a que éstos aportan lisina. Una prueba más en favor de esta hipótesis la ofrecen los datos en la Fig. 1, donde se observa un coeficiente de co-

FIGURA 1
CORRELACION ENTRE LA EFICIENCIA PROTEICA
Y EL NIVEL DE LISINA EN LA DIETA

$$r=0.64$$

$$y=-71.088+281.98x$$



relación significativo de 0.64, entre el índice de utilización proteica de la dieta enriquecida con las cantidades óptimas de los concentrados y el contenido de lisina de éstos. Además de suministrar lisina, los concentrados proteicos empleados contribuyen también con otros aminoácidos limitantes en la proteína del trigo, entre ellos treonina (11), y con mayores cantidades de proteína total.

El gluten de trigo, a pesar de su alto contenido de proteína, no fue un suplemento tan eficiente como cualquiera de los otros concentrados proteicos utilizados en este estudio. Ello se debe a que la proteína del gluten de trigo, a semejanza de la proteína de la harina de este cereal, es deficiente en el aminoácido lisina.

En general, el agregado de dichos concentrados produjo siempre un mayor peso final que las raciones usadas como testigo; a la vez, las dietas suplementadas acusaron una pronunciada tendencia a mejorar los índices de eficiencia de conversión del alimento y de utilización proteica. Estos hallazgos se explican fácilmente, ya que al incrementarse la cantidad de suplemento, la proteína total y la lisina de la ración aumentan también. Sin embargo, el crecimiento observado en los grupos de ratas alimentadas con las cantidades más altas de suplemento no guardó correlación con las mejoras en cuanto a eficiencia proteica, hecho indicativo de la relación inversa entre el nivel proteico de la dieta sobre el coeficiente de eficiencia de la proteína, documentado ampliamente por varios investigadores (17-19).

Según revelan los resultados, las harinas integrales de trigo superaron siempre en valor nutritivo a las harinas blancas, y requirieron menores cantidades de suplemento para rendir coeficientes de eficiencia proteica similares a los que se obtuvieron con la harina blanca. Estas diferencias pueden atribuirse a las pérdidas, tanto en proteína como en otros nutrientes, que las harinas blancas sufren durante su proceso de refinamiento (16) y que corrobora la superioridad nutritiva de las harinas integrales.

SUMMARY

Several protein concentrates were studied in biological trials with rats to determine the minimum quantities that are necessary to improve the protein quality of white and whole wheat flours. Results indicated that

12 and 10% of cotton-seed flour, 6 and 4% casein, 10 and 6% soybean flour, 10 and 6% of skim milk flour, and 6 and 4% torula yeast added to white or whole wheat flour, respectively, resulted in higher weight gains and protein efficiency ratios. This effect is ascribed to the amounts of lysine afforded by the supplements as shown by a highly significant correlation coefficient of 0.64 between protein efficiency ratios and lysine content of the different supplements. In all cases whole wheat flour required lesser amounts of the supplements and produced better weight gains and protein efficiency ratios than white wheat flour, probable due to nutritional loss during processing of the latter. The addition of wheat gluten to the wheat flours had no effect on the variables studied.

BIBLIOGRAFIA

1. Flores, M.—Food patterns in Central America and Panama. En: *Tradition Science and Practice in Dietetics*. Proceedings of the 3rd International Congress of Dietetics, London, July 10-14, 1961. York-shire, Great Britain, Wm. Byles and Sons Ltd. of Bradford, 1961, p. 23-27.
2. Bressani, R.; Scrimshaw, N. S.; Béhar, M., y Viteri, F.—Suplementación con aminoácidos de las proteínas de los cereales. II. Efecto de la suplementación con aminoácidos de la masa de maíz, a niveles intermedios de ingesta proteica, sobre la retención de nitrógeno de niños pequeños. *Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, Recopilación N° 4*, Washington, D. C., Oficina Sanitaria Panamericana, 1962, p. 259-269. (Publicaciones Científicas N° 59.)
3. Scrimshaw, N. S.; Bressani, R.; Béhar, M., y Viteri, F.—Suplementación con aminoácidos de las proteínas de los cereales. I. Efecto de la suplementación con aminoácidos de la masa de maíz, a altos niveles de ingesta proteica, sobre la retención de nitrógeno de niños pequeños. *Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, Recopilación N° 4*, Washington, D. C., Oficina Sanitaria Panamericana, 1962, p. 247-258. (Publicaciones Científicas N° 59.)
4. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. *El maíz en la alimentación. Estudio sobre su valor nutritivo*. Roma, Italia, 1954. *FAO-Estudios sobre Nutrición N° 9*.
5. Bressani, R.; Béhar, M.; Scrimshaw, N. S., y Wilson, D.—Suplementación de la harina de trigo con aminoácidos. *Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, Recopilación N° 4*, Washington, D. C., Oficina Sanitaria Panamericana, 1962, p. 328. (Publicaciones Científicas N° 59.)
6. Hegsted, D. M.; Mills, R. C.; Elvehjem, C. A., y Hart, E. B.—Choline in the nutrition of chicks. *J. Biol. Chem.*, 138: 459-466, 1941.
7. Manna, L., y Hauge, S. M.—A possible relationship of vitamin B₁₂ to orotic acid. *J. Biol. Chem.*, 202: 91-96, 1953.
8. Hamilton, L. F., and Simpson, S. G.—*Talbot's Quantitative Chemical Analysis*, 9th ed., New York, The McMillan Co., 1946.

9. Westerman, B. D.; Oliver, B., and May, E.—Improving the nutritive value of flour. VI A comparison of the use of soya flour and wheat germ. *J. Nutrition*, 54: 225-236, 1954.
10. Mauron, J., and Mottu, F.—Sweetened condensed vs. evaporated milk in improving the protein efficiency of wheat flour. *J. Agr. Food Chem.*, 10: 512-515, 1962.
11. Rosenberg, H. R.; Rohdenburg, E. L., and Eckert, R. E.—Supplemental, J., and Vital, F.—Lysine fortification of wheat bread fed to Haitian school children. *Am. J. Clin. Nutrition*, 12: 36-48, 1963.
12. King, K. W.; Sebrell, W. H.; Severinghaus, E. L.; Storvick, W. O., with the cooperation of Bernadotte, J.; Delva, H; Fougere, W.; Foucauld, J., and Vital, F.—Lysine fortification of wheat bread fed to Haitian school children. *Am. J. Clin. Nutrition*, 12: 36-48, 1963.
13. Light, R. F., and Frey, C. N.—The nutritive value of white and whole wheat breads. *Cereal Chem.*, 20: 645-660, 1943.
14. Sure, B.—Influence of lysine, valine and threonine additions on the efficiency of the proteins of whole wheat. *Arch. Biochem. Biophys.*, 39: 463-464, 1952.
15. Hutchison, J. B.; Moran, T., and Pace, J.—The nutritive value of bread protein as influenced by the level of protein intake, the level of supplementation with L-lysine and L-threonine, and the addition of egg and milk proteins. *Brit. J. Nutrition*, 13: 151-163, 1953.
16. Moran, T.—Nutritional significance of recent work on wheat, flour and bread. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 29: 1-16, 1959.
17. Block, R. J., and Mitchell, H. H.—The correlation of the amino acid composition of proteins with their nutritive value. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 16: 249-278, 1946-47.
18. Morrison, A. B., and Campbell, J. A.—Evaluation of protein in foods. V. Factors influencing the protein efficiency ratio of foods. *J. Nutrition*, 70: 112-118, 1960.
19. Campbell, J. A.—*Methodology of Protein Evaluation. A Critical appraisal of Methods for Evaluation of Protein in Foods.* Pub. No. 21, Div. Food Tech. and Nutr., Faculty of Agricultural Sciences. American University of Beirut. Beirut, Lebanon, 1963.

Estudios de prevalencia de la Diabetes en el Uruguay

JOHN M. KALBFLEISCH, KELLY M. WEST *

y

MARÍA LUISA SALDÚN DE RODRÍGUEZ **

con la asistencia técnica de Jolee H. Kalbfleisch

RESUMEN

Se llevaron a cabo estudios de la prevalencia de la diabetes entre uruguayos mayores de 35 años, concomitantemente con la encuesta de nutrición. Se usó una prueba simplificada de tolerancia a la glucosa en 531 sujetos.

Se encontró un promedio de prevalencia total de 6.4% en estos sujetos de más edad. Alrededor de la mitad de los diabéticos eran hasta entonces casos ignorados. Este promedio de prevalencia es similar al de Estados Unidos para el mismo grupo-edad. Un porcentaje adicional de 4.7 de los sujetos mostraron "anormalidades" lindantes en su tolerancia de glucosa.

En 57 sujetos de Colonia Lavalleja (generalmente delgados y físicamente activos) no se encontró diabetes.

La información demostró que los promedios de prevalencia hubieran sido mucho más bajos si se hubieran usado técnicas menos sensitivas, pero más estándar.

* Formerly Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense, presently, Nutrition Section Office of International Research, National Institutes of Health, United States Public Health Service, Bethesda, Maryland, and Department of Medicine University of Oklahoma, Medical Center, Oklahoma City, Oklahoma.

** Departamento de Nutrición, División de Higiene, del Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay.

¹ El Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense (ICNND) es un esfuerzo cooperativo auspiciado por varias instituciones federales de los EE.UU.

² La encuesta en el Uruguay fue un esfuerzo conjunto del Ministerio de Salud Pública del Uruguay y el ICNND de los EE.UU.

Recibido 12-5-66

Parte de este artículo ha sido incluida en forma reducida en un trabajo publicado (1).

Para determinar más precisamente los papeles que el medio ambiente y los factores raciales y nutricionales juegan en la susceptibilidad a la diabetes es necesario obtener una evidencia más completa. Dado que se han empleado una variedad de procedimientos de muestreo y de pruebas, la evaluación de los escasos estudios llevados a cabo es a la vez difícil y de valor limitado. Para dilucidar más ampliamente la relativa importancia de estos varios factores, los estudios epidemiológicos cuidadosamente controlados de la diabetes son fundamentales. Las encuestas de nutrición llevadas a cabo por el Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense¹ utilizan un único método epidemiológico debido a que se usan técnicas de muestreo de población escogida al azar o de modo sistemático para obtener datos comparativos de muchos países en todo el mundo. Por ello, como parte de la encuesta de nutrición llevada a cabo en Uruguay² durante marzo y abril de 1962 se hicieron estudios complementarios para determinar la prevalencia de la diabetes. Estos estudios emplearon procedimientos de prueba "definitivos" para el reconocimiento de la diabetes y se concentraron en el grupo de edad más susceptible: individuos mayores de 35 años. Además, estos resultados podrán ser comparados con los obtenidos en futuros estudios a realizarse en otros países. Este informe resume los hallazgos efectuados mediante dichos estudios-piloto llevados a cabo en el Uruguay.

METODOS

Es evidente que no fue posible obtener un muestreo al azar estratificado de toda la población del Uruguay, pero se trató cuidadosamente de obtener muestras al azar en zonas representativas. En otro lugar se pormenoriza detalladamente acerca de los métodos usados para seleccionar las zonas y los individuos (1).

En general, la selección para las pruebas de diabetes fue hecha de las primeras 10 personas mayores de 35 años que se registraron para ser encuestadas cada mañana y tarde. Únicamente se efectuaron pruebas a las personas que estaban en ayunas por lo menos desde dos horas antes y que podían volver luego de dos horas después de la ingestión de glucosa. Se excluyeron todas las mujeres embarazadas y en período de

lactancia, pero no se excluyeron las diabéticas declaradas. Solamente se seleccionaron a unos pocos sujetos menores de 35 años, excepto entre los grupos militares pequeños, donde había una proporción considerable de personas más jóvenes. A pesar de que se probaron más de 550 personas, muchas de ellas no volvieron para las pruebas de dos horas y varias muestras de sangre se perdieron, dejando un total de 531 individuos (484 civiles, 47 militares), de los cuales se conservaron datos para el análisis final. La composición de este grupo en su relación con el muestreo total de la encuesta de nutrición se ofrece en la Tabla I.

Se investigó brevemente la presencia o ausencia de diabetes en los sujetos encuestados y sus familias, y se requirió el peso de nacimiento de los hijos de las personas que se sometieron a las pruebas. Los datos dietéticos se obtuvieron de los valores calculados en base a los cuestionarios (1) retrospectivos de 24 horas aplicados a la alimentación de todo el grupo familiar y por la estimación y los análisis químicos de las muestras de alimentos obtenidos en las visitas realizadas a algunas familias representativas en sus propios hogares (1). Cada persona recibió un examen clínico-nutricional minucioso que se registró en las tarjetas detalladas que para ese propósito usa el ICNND (1). Una vez obtenidas muestras de orina y sangre venosa de quienes estaban en ayunas (es útil aclarar que no se insistió mucho en la extensión del período de ayuno siempre que el mismo tuviera un mínimo de dos horas previas a la primera extracción de sangre y orina), cada individuo recibió glucosa —con gusto a limón—, la que debió ser ingerida rápidamente en la proporción de un gramo por kilo de peso. Luego de dos horas de esta ingestión de glucosa se obtuvieron nuevas muestras de orina y sangre.

TABLA I

**COMPOSICION DEL GRUPO DE ESTUDIO DE DIABETES EN SU
RELACION CON LA MUESTRA SELECCIONADA PARA LA
ENCUESTA DE NUTRICION**

Grupo	Número de sujetos
Encuesta de Nutrición - Civiles	5.377
Encuesta de Nutrición (35 años y mayores)	1.925
Encuesta de Diabetes (35 años y mayores)	484
Encuesta de Nutrición - Militares	573
Encuesta de Diabetes - Militares	47

HOMBRES (Edad - Años)	Encuesta de Nutrición		Encuesta de Diabetes	
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje
35 - 44	225	29.6	61	31.9
45 - 54	210	27.6	52	27.2
55 - 64	183	24.0	42	22.0
65 - +	142	18.7	36	18.8
Total	760	39.5	191	39.5
MUJERES				
(Edad - Años)				
35 - 44	381	32.7	86	29.4
45 - 54	377	32.4	87	29.7
55 - 64	246	21.1	70	23.9
65 - +	161	13.8	50	17.1
Total	1.165	60.5	293	60.5

Las muestras de sangre "de dos horas" —extraída a las dos horas de la ingestión de glucosa— se obtuvieron dentro del plazo de 10 minutos después del tiempo mencionado, excepto en 10 de los sujetos (2%), en cuyos casos las muestras se obtuvieron de 10 a 30 minutos más tarde. Los valores reales de glucosa en el plasma se obtuvieron usando el autoanizador de Technicon, que emplea un principio descrito por Hoffman (2). Este método mostró una buena reproducibilidad, ya que la media de error de estimación, de un total de 58 pares de muestras, fue de 3.5 mg./100 ml. Los valores de glucosa en el plasma fueron convertidos a valores reales de glucosa en la

sangre usando un factor de corrección de 0.860 derivado de muestras duplicadas de sangre y plasma. No hemos encontrado diferencia apreciable entre estos resultados y los obtenidos usando la técnica Somogyi-Nelson. Estos niveles reales de glucosa son de alrededor de 15-20 mg. por 100 ml. más bajos que los valores determinados por la técnica de Folin-Wu (3). Las muestras de orina se sometieron, para la investigación de la glucosa, a las determinaciones de Clinistix¹. El colesterol del suero fue determinado por el micro-método de Carpenter, Gotis y Hegsted (4).

Los valores de glucosa hallados en la sangre de dos horas fueron divididos arbitrariamente en tres grupos:

1. *Diabéticos*: Glucosa en la sangre de dos horas en una cantidad de 100 mg./100 ml más el número de los años de edad del sujeto. (Por ejemplo, una persona de 35 años de edad no se consideraba diabética excepto que la glucosa en la sangre de dos horas excediera de 135 mg./100 ml., mientras que una persona de 60 años no se consideraba diabética excepto que la glucosa en la sangre de dos horas excediera de 160 mg. por 100 ml.)

2. *Lindantes*: Glucosa en la sangre de dos horas en una cantidad mayor de 120 mg./100 ml., pero no "diabéticos" como se define más arriba.

3. *Normal*: Glucosa en la sangre de dos horas en cantidad menor que 120 mg./100 ml.

El criterio sobre el que se basa esta clasificación es algo más conservador que otros propuestos (5, 6), pero estos últimos estudios no toman en cuenta los efectos propios de la edad en la tolerancia de la glucosa (7-10). Este criterio más conservador también toma en cuenta la considerable variabilidad intraindividual inherente en las pruebas de tolerancia de la glucosa ingerida oralmente (10-12). Por ejemplo, los datos de Unger (11) y los de West y colaboradores (10) muestran que no son en absoluto poco comunes las variaciones diarias de la tolerancia de la glucosa en las pruebas de dos horas, variaciones que fluctúan entre 20 y 30 mg./100 ml. Es así como un sujeto cuya prueba de dos horas arroja un nivel de glucosa de 140 mg./100 ml. puede llegar a un nivel inferior a 100 mg./100 ml. o superior a 170 mg./100 ml. en una nueva prueba.

¹ Clinistix, una prueba de azúcar en la orina que utiliza tiras de reactivos y que es fabricada por la Ames Co. In. de Elkhart, Indiana.

TABLA II

RESUMEN DE LOS CASOS HALLADOS EN CADA ZONA ENCUESTADA
EN LA INVESTIGACION DE DIABETES

Localidad	Número de sujetos	DIABETICOS			LINDANTES		
		Nuevos	Cono- cidos	Total	Nuevos	Cono- cidos	Total
Barrios de Montevideo							
Cerro	37	0	2	2	3	0	3
Belvedere	29	1	1	2	2	0	2
Unión	20	1	1	2	1	0	1
Pocitos	28	1	1	2	0	0	0
Villa Muñoz	30	1	1	2	0	1	1
Carrasco	13	1	0	1	0	0	0
Centro	28	0	0	0	1	0	1
Cerrito	27	0	3	3	1	0	1
Total Montevideo:							
Número	212	5	9	14	8	1	9
Porcentaje		(2.3)	(4.2)	(6.6)	(3.7)	(0.5)	(4.2)
Puntos del Interior							
Ombúes de Lavalle.	61	5	1	6	7	0	7
Colonia Lavalleja..	57	0	0	0	5	0	5
Durazno	75	5	0	5	3	0	3
Carlos Reyles	20	1	0	1	1	0	1
Melo	59	2	6	8	1	0	1
Total Interior:							
Número	272	13	7	20	17	0	17
Porcentaje		(4.7)	(2.5)	(7.3)	(6.3)	(0)	(6.3)
Zonas Militares							
Cuartel de Artillería	12	0	0	0	0	0	0
Escuela Militar	11	0	0	0	0	0	0
Cuartel de Caballería	24	0	0	0	0	0	0
Total Militares:							
Número	47	0	0	0	0	0	0
Porcentaje		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Gran Total:							
Número	531	18	16	34	25	1	26
Porcentaje		(3.3)	(3)	(6.4)	(4.7)	(0.2)	(4.9)

RESULTADOS

Los hallazgos por zonas se resumen en la Tabla II. En total, se encontraron 18 diabéticos ignorados hasta entonces, lo que dio una incidencia de nuevos casos de 3.3%. Hubieron 16 (3%) casos de diabéticos previamente conocidos y confirmados, dando un total de 34 casos o un 6.4%. Puesto que la diabetes es mucho menos común en personas menores de 35 años, el promedio de prevalencia encontrado en nuestros individuos (6.4%) sería considerablemente más bajo en la población de Uruguay considerada en total. Basado en estas consideraciones, el promedio de prevalencia para Uruguay es probablemente de alrededor del 3%.

Las encuestas en Ombúes de Lavalle (comunidad rural) y Durazno (pequeña ciudad) arrojaron el mayor número de casos nuevos, mientras que Melo (pequeña ciudad) tuvo el mayor número de casos de diabéticos confirmados. No se encontraron casos entre los 28 sujetos sometidos a pruebas en el distrito Centro de Montevideo y no se encontró ningún caso en Colonia Lavalleja (comunidad rural), donde se probaron 57 personas. No se encontraron casos de diabetes en la pequeña muestra de población militar. Ello no sorprendió, puesto que se sabe que ésta es una población relativamente selecta en lo que se refiere a edad, sexo y mínimo de condiciones físicas requeridas para el enrolamiento.

La Tabla III da los resultados por edad y sexo únicamente del grupo de población civil. El promedio de prevalencia de diabetes encontrado en mujeres, 7.5%, es ligeramente mayor, pero comparable al promedio de prevalencia de un 6.3% hallado en hombres. Hay algunas diferencias de promedio de prevalencia entre los grupos-edad, pero, en general, los promedios de prevalencia aumentan con la edad hasta un máximo de 10.5% en el grupo-edad 65 años y mayores de 65 años. Este aumento se registró a pesar de que en la definición de los valores normales en los varios grupos-edad se otorgó un margen para el descenso en la tolerancia de los carbohidratos causado por la edad. Se halló que un porcentaje adicional de 5.4% de los individuos sometidos a las pruebas tenía una tolerancia a la glucosa muy próxima al límite mínimo y la mayoría de estas personas eran mayores de 55 años.

TABLA III

**PROMEDIOS DE PREVALENCIA DE DIABETES POR EDAD Y SEXO
EN EL GRUPO DE CIVILES ESTUDIADO**

	Número de sujetos	Diabéticos	Porcentaje	Lindantes	Porcentaje
Hombres (edad-años)					
35 - 44 *	61	5	8.2	2	3.3
45 - 54	52	1	2.0	2	4.0
55 - 64	42	2	5.0	3	7.1
65 - +	36	4	11.1	7	19.4
Total	191	12	6.3	14	7.3
Mujeres (edad-años)					
35 - 44 *	86	3	3.5	1	1.2
45 - 54	87	6	7.0	2	2.3
55 - 64	70	8	11.4	5	7.1
65 - +	50	5	10.0	4	8.0
Total	293	22	7.5	12	4.1
Hombres y mujeres (edad-años)					
35 - 44	147	8	5.4	3	2.0
45 - 54	139	7	5.0	4	2.9
55 - 64	112	10	8.9	8	7.1
65 - +	86	9	10.5	11	12.8
Total	484	34	7.0	26	5.4

* Incluyo a 4 sujetos menores de 35 años de edad.

Las Figuras 1 y 2 muestran la curva de frecuencia de los valores de glucosa en la sangre en ayunas y de dos horas del grupo total de civiles estudiado. Se nota enseguida que no hay una clara demarcación entre "normal" y "diabético" en cuanto a los valores de glucosa de dos horas. De ahí la necesidad de la categoría "lindante". La extensión del grupo lindante depende del criterio usado para definir a los individuos como "normales" y "diabéticos". De acuerdo al criterio usado en este estudio, 4.7% de los sujetos cayeron en la categoría "lindante". La mayoría de estos sujetos eran de edad avanzada y tenían sólo moderada "elevación" de la glucosa en la sangre. Este fenómeno es extremadamente común en grupos de edad avanzada y no parece lógico que todos estos individuos tuvieran diabetes.

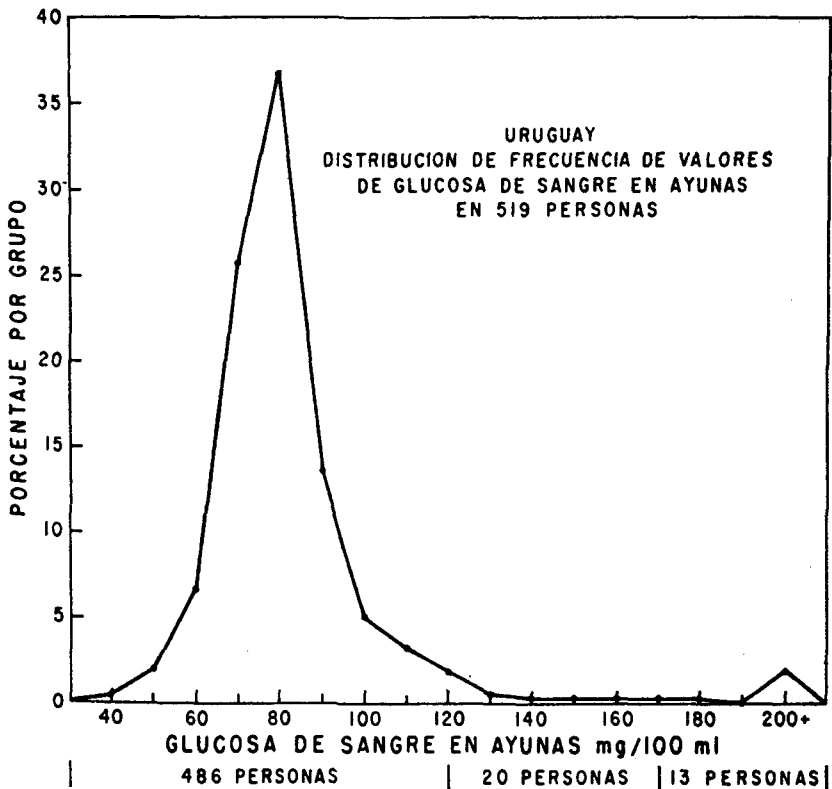


Figura 1.—La curva de frecuencia de los valores de glucosa en la sangre en ayunas del grupo total de civiles estudiado.

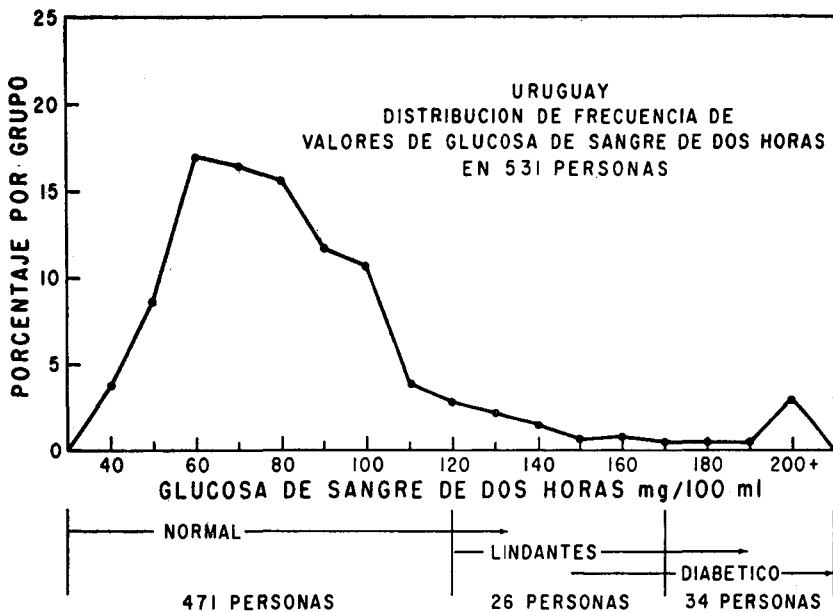


Figura 2.—La curva de frecuencia de los valores de glucosa en la sangre de dos horas. No hay una clara demarcación entre "normal" y "diabético".

Los datos de glucosa en la orina y en la sangre aparecen comparados en las Tablas IV y V e indican que en casi 40% de los casos de diabetes hallados no se encontró glucosa en la orina. Recíprocamente, más del 60% de aquellos que tenían glucosuria no tenían diabetes. Es evidente que la orina de dos horas es más sensible, pero menos específica que las muestras tomadas de sujetos elegidos al azar o de sujetos en ayunas.

Se analizó la relación de los niveles de glucosa con la duración del ayuno, ya que los sujetos habían estado ayunando durante periodos de tiempo variables. Los datos así obtenidos muestran que los niveles iniciales de glucosa de los sujetos que habían estado ayunando de dos a cuatro horas no eran significativamente mayores que los de los sujetos que habían estado ayunando por períodos de tiempo más largos. Al contrario, los niveles de glucosa en la sangre de dos horas de quienes habían ayunado solamente de dos a cuatro horas antes de la prueba eran ligeramente más bajos (media de 91 mg. por 100 ml.) que los niveles de quienes habían estado ayunando durante períodos más largos (media de 99 mg por

TABLA IV

COMPARACION DE LA GLUCOSA EN SANGRE Y ORINA EN AYUNAS

Glucosa en la sangre mg./100 ml.	REACCION DE ORINA AL CLINISTIX						
	Negativo	1+	2+	3+	Total	Total Positivo	Porcentaje Positivo
<100	398	3	2	0	403	5	1
100 - 139	50	5	1	0	56	6	11
140 - 179	1	3	0	0	4	3	75
180 - +	2	2	5	3	12	10	83
Total N°	451	13	8	3	475	24	5

TABLA V

COMPARACION DE LA GLUCOSA EN SANGRE Y ORINA DE DOS HORAS

Glucosa en la sangre mg./100 ml.	REACCION DE ORINA AL CLINISTIX						
	Negativo	1+	2+	3+	Total	Total Positivo	Porcentaje Positivo
<100	323	14	7	3	347	24	7
100 - 139	84	6	3	3	96	12	12
140 - 179	12	0	4	0	16	4	25
180 - +	3	3	11	8	25	22	88
Total N ^o	422	23	25	14	484	22	13

100 ml). Estos valores, ligeramente más bajos, pueden ser imputables al fenómeno de Straub-Traugott (13), por el cual se estimula la actividad de los islotes de Langerhans mediante la recepción de una carga inicial de carbohidratos.

Se halló un aumento triplicado en la incidencia de diabetes en mujeres que habían dado a luz dos o más niños de más de cuatro kilos o a un único niño de más de cinco kilos. Un 9% del grupo estudiado dio una historia de diabetes revelada en un pariente cercano (hijo, consanguíneo, padre o madre), pero la incidencia de diabetes fue apenas ligeramente más alta en este grupo. De los 32 sujetos —y esto es sorprendente— que reportaron antecedentes de diabetes, sólo en 17 se encontró diabetes, tomando como base el criterio usado en este estudio.

Los valores de glucosa de dos horas se expresan en términos de "peso standard" en la Tabla VI. No se halló ninguna correlación notable entre la tolerancia de la glucosa y la obesidad (definida de acuerdo al porcentaje de "peso standard"). Esto fue algo sorprendente, pero el no poder reconocer una correlación positiva entre la obesidad y la prevalencia de diabetes puede muy bien ser imputable al tamaño relativamente pequeño del grupo. La obesidad fue más común en mujeres (77% excedían el 110% de peso standard), pero un porcentaje mayor de hombres diabéticos era obeso.

Las dietas promedio consumidas en Montevideo y en el interior del Uruguay se detalla en la Tabla VII, de acuerdo con los hallazgos de la encuesta de nutrición. Es evidente que se consume un tipo de dieta de alto valor calórico tipo "occidental": rica en carnes, y se incorporan 34% de calorías en forma de grasas, la mayor parte de las cuales son de origen animal o saturadas.

La media del valor de colesterol en el suero en los diabéticos y sospechosos fue de 201 mg./100 ml., mientras que la media de valor en quienes tenían una tolerancia normal de glucosa fue de 186 mg./100 ml. Esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.05$) y es de interés si se enfocan los casos frecuentes de complicaciones arterioescleróticas en los diabéticos.

TABLA VI

COMPARACION DE VALORES DE GLUCOSA EN SANGRE DE DOS HORAS Y PORCENTAJE DE "STANDARD DE PESO" EN HOMBRES Y MUJERES

Glucosa en sangre de dos horas	PORCENTAJE DE PESO STANDARD				
	70-89	90-109	110-129	130-149	150-199
HOMBRES					
<100	7	52	63	13	3
100 - 139	6	5	12	9	1
140 - 179	1	1	4	1	0
180 - +	1	2	4	1	0
Total	15	60	83	24	4
Diabéticos	1	2	7	1	0
Porcentaje	6.7	3.3	8.4	4.2	0
MUJERES					
<100	11	38	61	54	32
100 - 139	0	11	16	16	19
140 - 179	0	4	0	4	0
180 - +	0	1	7	4	4
Total	11	54	84	78	55
Diabéticos	0	4	8	6	4
Porcentaje	0	7.4	9.5	7.7	7.3

TABLA VII

MEDIA DE INGESTION DIETETICA DIARIA EN MONTEVIDEO Y EL INTERIOR DEL URUGUAY

Ingestión dietética diaria	Montevideo	Colonia Lavalleja	Interior	Cuota aconsejada*
Calorías	2,614	2,138	2,562	2,286
Proteína	90	71	91	68
Carbohidrato	341	286	339	—
Grasa	99	79	93	—
Grasa animal - porcentaje	62	—	62	—
Calcio	1.02	0.85	0.89	0.95
Hierro	17	13	16	11
Vitamina A	3,509	3,789	2,774	4,476
Tiamina	0.78	0.86	0.68	1.14
Riboflavina	1.54	1.58	1.53	1.63
Niacina	13	10	13	17
Acido ascórbico	84	19	41	70

* El United States National Research Council aconsejó cuotas dietéticas (26). La media de peso varió con la distribución de edad y sexo dentro de la muestra y no es necesariamente la demanda mínima diaria (1).

DISCUSION

Los promedios de prevalencia de diabetes encontrados en esta encuesta pueden al principio parecer extraordinariamente altos. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que estos promedios pertenecen al grupo de población de mayor edad y están basados en técnicas de encuestación más sensibles que las empleadas usualmente. Como se señala arriba, el muestreo obtenido no es una perfecta representación de la población del Uruguay, pero se cree que la muestra estudiada fue razonablemente satisfactoria.

La Asociación de Diabéticos del Uruguay (14) encontró promedios de prevalencia de diabetes de alrededor de 1% en las encuestas realizadas en una gran fábrica y esta misma prevalencia de promedios se ha observado en los resultados por la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa en su tarea de descubrir casos de tuberculosis (15). Otros estudios

hechos por la Asociación de Diabéticos del Uruguay (14), usando una técnica de descubrimiento de la glucosa en la sangre basada en el ayuno, encontró que 1% de 4.176 sujetos estudiados arrojaban resultados positivos (ejemplo, glucosa en la sangre capilar en una cantidad mayor que 140 mg. por 100 ml.) (Carnet de Salud del Ministerio de Salud Pública), pero el 5% de 366 casos estudiados en la Exposición de la Semana Antidiabética fueron positivos.

Rocca estudió la mortalidad relacionada con la diabetes en el Uruguay y comparó los resultados con los de otros países. Halló finalmente que la mortalidad por diabetes en el Uruguay llegaba a promedios muy similares a los de los Estados Unidos (16). También los promedios de prevalencia encontrados en este estudio son bastante similares al promedio de prevalencia de 4% calculado para el mismo grupo-edad en los EE.UU. (17). Sin embargo, los últimos resultados hallados en los EE.UU. se basaron en criterios y técnicas ligeramente diferentes. El criterio para el diagnóstico en los estudios realizados en los EE.UU. es algo más liberal, pero los sujetos de esta encuesta no recibieron pruebas de tolerancia a la glucosa excepto cuando las pruebas de detección menos sensibles arrojaron resultados positivos. De este modo la aparente prevalencia de diabetes en los EE.UU. sería probablemente más alta si todos los sujetos hubieran recibido pruebas de tolerancia a la glucosa. Así también, las cifras de prevalencia de Joslin (18), Marks (19) y Wilkerson and Krall (20) a menudo citadas, son, sin duda, muy bajas debido a las mismas razones. El método más comúnmente usado para la detección es el que consiste en medir la glucosuria luego de una comida. Si el presente estudio hubiera utilizado únicamente este procedimiento (glucosa en la orina de dos a cuatro horas después de una comida), únicamente la mitad de los diabéticos (18 de 34) hubieran sido identificados como tales. Aún más, si al determinar la glucosa de la sangre con el fin de detectar nuevos casos, se hubieran tomado en cuenta los casos de sujetos en ayunas o los casos de sujetos escogidos al azar, la prevalencia de la diabetes hubiera sido sólo de 4.2% en lugar del 6.4% en aquellas personas de más edad. Es así que en una encuesta la prevalencia de diabetes puede aparecer enormemente alterada por las técnicas de detección usadas, como también por el criterio empleado (21, 22). A continuación se detallan las varias técnicas, en progresión ascendente

de sensibilidad: 1) Glucosa en la orina, en ayunas; 2) Glucosa en la orina, al azar; 3) Glucosa en la sangre, en ayunas; 4) Glucosa en la sangre, al azar; 5) Glucosa en la orina, luego de una comida; 6) Glucosa en la sangre, luego de una comida; 7) Prueba de tolerancia a la glucosa. Aun la validez de la prueba de tolerancia de la glucosa oral se ha visto comprometida por la falta de reproductibilidad intraindividual (10-12, 23, 24). Aun la prueba de tolerancia a la glucosa oral empleada aquí es impráctica para encuestas de gran alcance y, en conclusión, las pruebas mediante análisis de sangre y de orina después de una comida siguen siendo los mejores procedimientos de detección de que se dispone pese a que no llegan a ser óptimos en cuanto a sensibilidad.

La información ofrecida en la Tabla VII, que muestra que los sujetos en todas las zonas encuestadas consumían regularmente generosas cantidades de carbohidratos, indica que la aparentemente alta prevalencia de diabetes observada en este estudio no se debió a una privación de carbohidratos —por parte de los sujetos encuestados— previa a las pruebas. Tanto la extensión del “espacio-glucosa” (7, 25) como la cantidad de carga de carbohidratos (10) pueden influir sobre los resultados de la prueba de tolerancia de la glucosa. Por esta razón la dosis de carga de carbohidratos se ajustó de acuerdo al peso, el cual está bastante bien relacionado con el espacio-glucosa.

Las razones para las diferencias regionales observadas no pueden ser determinadas con seguridad. Un alto grado de consanguinidad podría ser la causa —hasta cierto punto— de la gran incidencia de casos y sospechosos encontrados en Om-búes de Lavalle, en tanto que el gran número de diabéticos ya conocidos hallados en Melo sugeriría la posibilidad de una propensión a la diabetes propia de dicha muestra. La prevalencia de diabetes en Colonia Lavalleja —extremadamente baja— puede ser imputable a uno o varios factores, incluyendo entre ellos una relativamente baja ingestión de calorías, una baja incidencia de obesidad y la actividad física relativamente mayor que despliega esta gente.

Dado que hay aproximadamente 1.2 millones de habitantes en el Uruguay mayores de 35 años, las cifras de prevalencia halladas sugerirían que hay más o menos 72.000 diabéticos en el Uruguay en este grupo-edad. Esta información también

sugiere que alrededor de 30.000 adultos de este grupo-edad son diabéticos ignorados. La importancia de más y más frecuentes Campañas de Investigación de Diabetes tales como las llevadas a cabo por la Asociación de Diabéticos del Uruguay es, pues, evidente.

RECONOCIMIENTO

Expresamos nuestro agradecimiento a todo el equipo del ICNND; a las muchas autoridades locales uruguayas; a todas las personas que participaron en la encuesta; a la Asociación de Diabéticos del Uruguay y a la señora Elsa Corbeiras de Rodríguez.

SUMMARY

A prevalence study of diabetes among Uruguayans over 35 years of age was carried out along with the nutritional survey. In 531 subjects a simplified test for glucose tolerance was used. The total prevalence average was 6.4%. Until then, about half of the subjects suffering from diabetes were unknown cases. This average is similar to the one obtained in the United States for the same age group. An additional percentage of 4.7 of the subjects showed line "abnormalities" in their glucose tolerance. In 57 subjects from Colonia Lavalleja (generally thin and physically active) there was no diabetes. The data showed that the prevalence averages would have been lower if less sensitive but more uniform technique had been used.

BIBLIOGRAFIA

1. West, K. M., and Kalbfleisch, J. M.: Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya, and East Pakistan. *Diabetes* 15: 9-18, 1966.
2. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. Uruguay Nutrition Survey. Washington, D. C., 1963.
3. Hoffman, W. S.: A rapid photoelectric method for determination of glucose in blood. *J. Biol. Chem.* 120: 51-55, 1937.
4. Somogyi, M.: A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. *J. Biol. Chem.* 86: 655-663, 1930.
5. Carpenter, K. J.; Gotsis, A., and Hegsted, D. M.: Estimation of total cholesterol in serum by a micro method. *Clin. Chem.* 3: 233-238, 1957.
6. Mosenthal, H. O., and Barry, E.: Criteria for and interpretation of normal glucose tolerance tests. *Ann. Int. Med.* 33: 1175-1194, 1950.
7. Moyer, J. H., and Womack, C. R.: Glucose tolerance: A comparison of four types of diagnostic tests in 103 control subjects and 26 patients with diabetes. *Am. J. Med. Sc.* 219: 161-173, 1950.
8. Silverstone, F. A.; Brandfonbrenner, M.; Shock, N. W, and Yiengst, M. J.: Age differences in the intravenous glucose tolerance tests and the response to insulin. *J. Clin. Investigation* 36: 504-514, 1957.

9. Schneeberg, N. G., and Finestone, I.: The effect of age on the intravenous glucose tolerance test. *J. Gerontol.* 7: 54-60, 1952.
10. Hofstatter, L.; Sonenberg, A., and Kounts, W. B.: The glucose tolerance test in elderly patients. *Biol. Symposia* 11: 87-95, 1945.
11. West, K. M.; Wulff, J. A.; Reigel, D. G., and Fitzgerald, D. T.: Factors affecting response to oral carbohydrate loads. 113: 641-648, 1964.
12. Unger, R. H.: The standard two-hour oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia. *Ann. Int. Med.* 47: 1138-1153, 1957.
13. Freeman, H.; Looney, J. M., and Hoskins, R. G.: "Spontaneous variability of oral glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 2: 431-434, 1942.
14. Marble, A.: Applied physiology of diabetes. In Joslin, E. P.; Root, H. F.; White, P., and Marble, A. (ed.): *Treatment of Diabetes Mellitus*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1959.
15. (a) Asociación de Diabéticos del Uruguay: Resultado de los exámenes preventivos realizados en Ancap, 1961. (b) Mosera, R.: Investigación de glucemia mediante el clinitrón, 1961.
16. Uruguay, Ministerio de Salud Pública, Comisión honoraria para la lucha antituberculosa, Sección de Censo y Estadística. Resultados de la investigación cualitativa de glucosa en la orina correspondientes a los departamentos de: Riveria, Tacuarembó, Maldonado y Cerro Largo, 1961.
17. Rocca, F.: Ce qui enseigne la biostatistique du diabete. *Verhandlungen 3. Kongress der International Diabetes Federation*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959, p. 651.
18. U. S. national health survey and diabetes prevalence and case yield calculator. U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1961.
19. Joslin, E. P.; Root, H. F.; White, P., and Marble, A. (ed.): *Treatment of Diabetes Mellitus*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1959, ed. 10.
20. Marks, H. H.: Statistics of diabetes. *New England J. Med.* 235: 289-294, 1947.
21. Wilkerson, H. L. C., and Krall, L. P.: Diabetes in a New England town: A study of 3,516 persons in Oxford, Mass. *J. Am. Med. Assoc.* 135: 209-216, 1947.
22. Remein, Q. R., and Wilkerson, H. L. C.: The efficiency of screening tests for diabetes. *J. Chron. Dis.* 13: 6-21, 1961.
23. Packer, H.; Hawkes, J. M., and Ackerman, R. F.: A comparison of urine and blood tests in diabetes detection. *Diabetes* 10: 280-285, 1961.
24. Evenson, O. K.: Alimentary hypoglycemia after stomach operations and influence of gastric emptying time on glucose tolerance. *Acta Med. Scandinav. Supp.* 126-128: 1-388, 1942.
25. Jorgensen, S.: Comparison between the intravenous and oral application of glucose for loading of the carbohydrate metabolism. *Acta Med. Scandinav.* 65: 116, 1926-7.
26. West, K. M., and Wood, D. A.: The intravenous glucose tolerance test. *Am. J. Med. Sc.* 238: 25-38, 1959.
27. National Academy of Sciences - National Research Council Recommended dietary allowances, revised 1958. Washington, D. C. (Publication 589).

Variation in urinary excretion of urea and N-Methyl nicotinamide during the day comparison with fasting levels¹

MELVIN LEE² AND GUILLERMO ARROYAVE³
Institute of Nutrition of Central America and Panama (INCAP),
Guatemala, C. A.

SUMMARY

Complete urine collections were taken from 19 healthy young adult volunteers at 8:00 a.m., 10:00 a.m., 12:00 noon, 2:00 p.m., 4:00 p.m., and 6:00 a.m. the following morning, while the subjects were on a regular free diet. Urea nitrogen and creatinine were measured in all samples and N-methyl nicotinamide was measured in the urine samples from 9 of the volunteers.

The ratios of urea nitrogen/creatinine and of N-methyl nicotinamide/creatinine were not significantly different in midmorning and late morning samples as compared with the ratios in fasting samples. Early afternoon and mid-afternoon samples had statistically significant higher ratios of urea nitrogen/creatinine, but the corresponding ratios of N-methyl nicotinamide/creatinine did not differ.

The urinary excretion of urea, especially in a fasting sample, has been proposed as an index of the level of protein intake in population groups. However, there is no agreement

¹ This investigation was supported by grant AM-04731 from the National Institutes of Health, Bethesda, Md., U.S.A.

² Assistant Professor, Department of Epidemiology and International Health, University of California School of Medicine, San Francisco, California, U.S.A.

³ Chief, Division of Physiological Chemistry, Institute of Nutrition of Central America and Panama.

INCAP Publication I-387.

Received for publication May 27, 1966.

regarding the most meaningful way to express urea excretion. Platt (1) employed the ratio of urea nitrogen to total nitrogen, but this ratio is not a sensitive way to express changes in urea excretion, because urea is a component of total urinary nitrogen. Arroyave (2) proposed the use of the ratio of urea nitrogen/creatinine, noting that creatinine is a relatively constant component of total urinary nitrogen. He presented data to support the use of this ratio as a valid indicator of previous protein intake. Dugdale and Edkins (3) published values for the urea nitrogen/creatinine ratios for normal and malnourished children and noted that after-supper samples did not differ significantly from fasting samples.

This ratio has also been used in nutrition surveys. However, conditions under which samples are collected differ from one survey to the next, and even within a survey, creating problems in the comparison of data. In some cases (4), only fasting samples were collected. In others (5), urine samples were collected after breakfast; in the late morning; shortly before lunch, or even after lunch.

To study the effect which time of collection of urine samples might have on urea nitrogen/creatinine ratios, these metabolites were measured in urine samples collected at intervals during the day, beginning with fasting samples. In addition, since the excretion of water soluble vitamins is commonly expressed in terms of urinary creatinine (6), the excretion of N-methyl nicotinamide per gram of creatinine was determined in some of the subjects, using the same samples.

MATERIAL AND METHODS

Two groups of healthy young adult volunteers, members of INCAP staff, ages 21 to 38 years, were recruited for these investigations. Group I included 9 subjects, 5 males and 4 females; and group II included 10 subjects, 2 males and 8 females. They were instructed to rise at 6:00 a. m. and to discard the urine voided at that time. Total urine samples were then collected at 8:00 a.m., 10:00 a.m., 12:00 noon, 2:00 p.m., 4:00 p.m., and at 6:00 a.m. the following morning. The volume of each sample was recorded and an aliquot was immediately frozen, without preservative.

The subjects ate breakfast at 8 o'clock, lunch at 12 o'clock, and supper some time after 4 o'clock in the afternoon. No record was kept of the diet composition or of the amount eaten, but previous studies (7) indicate that the average diet of a group such as the one involved in this study is represented by the following pattern of daily nutrient intake: total protein, 76.7 g.; calories, 2660; vitamin A, 6430 I. U.; vitamin C, 138 mg.; thiamine, 1.03 mg.; riboflavin, 1.87 mg. and niacin (preformed), 12.27 mg. Sixty-three percent of the total protein intake is from animal sources. The total consumption of fats is more than 100 g. per person per day, which represents 38% of the total caloric intake.

After thawing, the urine samples were filtered. Creatinine was determined by the method of Clark and Thompson (8), urea nitrogen was determined colorimetrically by the method of Barker (9), and N-methyl nicotinamide was determined fluorimetrically according to the method described by ICNND (6). Analysis of variance was carried out according to the procedure described by Snedecor (10), and tests of significance according to the "t" test, as described by Croxton (11).

RESULTS

Table 1 shows the means and standard deviations for the excretions of urea nitrogen/creatinine (g/g) and N-methyl nicotinamide/creatinine (mg/g) for the six collection periods. N-methyl nicotinamide was determined in only 9 of the subjects (Group I). Values of "t" are shown, in each case, comparing the sample indicated with the fasting sample (period 1). The same ratios are presented graphically in Fig. 1.

TABLE 1
AVERAGES, STANDARD DEVIATIONS, AND "t" VALUES FOR UREA NITROGEN/CREATININE (g/g) AND N-METHYL NICOTINAMIDE/CREATININE (mg/g) EXCRETED BY HEALTHY VOLUNTEER SUBJECTS

EXPERIMENT	PERIOD OF COLLECTION						
	1 ^a	2	3	4	5	6	
	6 a.m. to 8 a.m.	8 a.m. to 10 a.m.	10 a.m. to 12 noon	12 noon to 2 p.m.	2 p.m. to 4 p.m.	4 p.m. to 6 a.m.	
Group I (9 subjects)							
Urea nitrogen/ creatinine	\bar{X} S. D. "t"	6.30 1.33 0.58	6.04 2.36 0.58	6.93 2.33 1.42	8.26 4.42 2.54*	7.40 2.12 2.63*	8.72 2.69 4.84*
N-methyl nicotinamide/ creatinine	\bar{X} S. D. "t"	5.15 4.02 0.94	5.04 3.08 0.94	4.56 2.54 0.74	4.38 1.42 1.08	3.67 2.04 1.92	5.46 4.08 0.32
Group II (10 subjects)							
Urea nitrogen/ creatinine	\bar{X} S. D. "t"	8.84 ±2.26 0.20	8.73 ±2.53 0.20	9.72 ±1.90 1.83	11.17 ±3.10 3.82**	12.61 ±3.48 6.28**	10.74 ±2.04 2.69

^a Fasting urine sample.

* Significant at the 5% level.

** Significant at the 1% level.

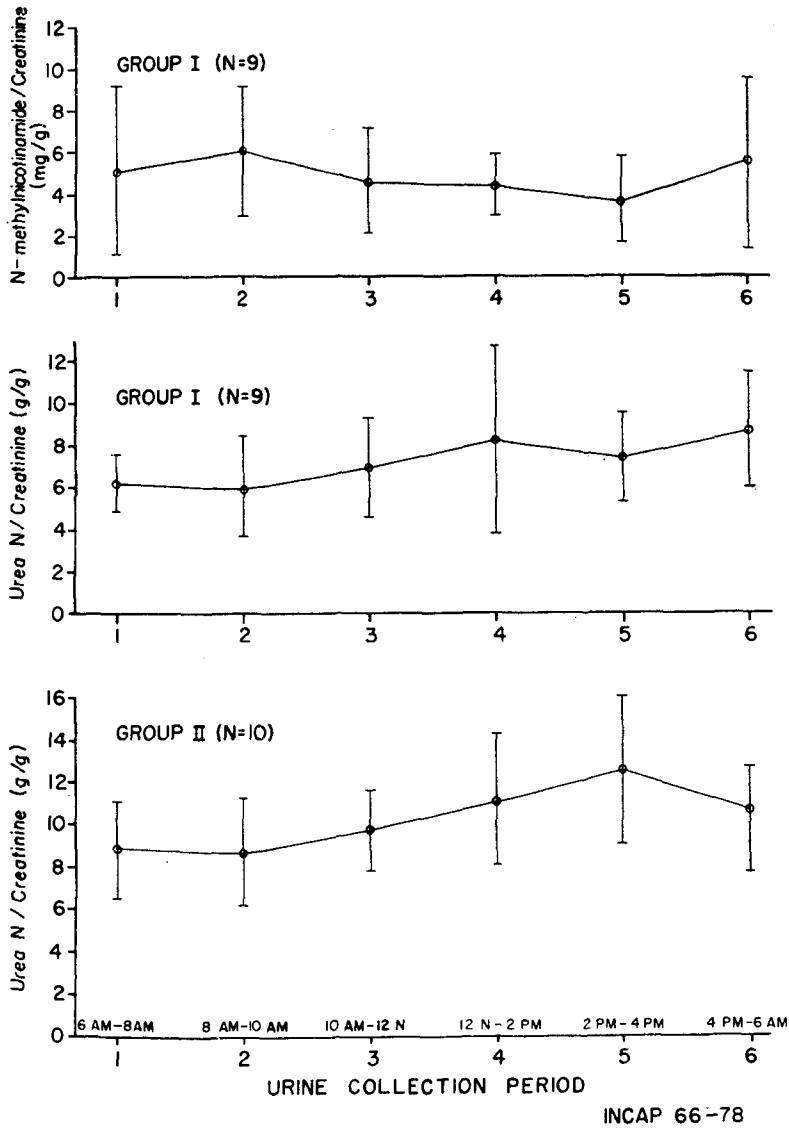


Fig. 1.—Pattern of excretion, by human adults, of urea N and N-methyl nicotinamide during a 24-hour period.

Analysis of variance for N-methyl nicotinamide/creatinine excretion for Group I shows no statistically significant effect of the period of collection, as indicated by an F value of 1.76. Fig. 1 shows that the mean excretion values simply oscillate around an overall mean. The "t" test indicates that there are no significant differences between the means of periods 2-6 and the mean of period 1 (the fasting sample).

Analysis of variance for the effect of collection time gave F values of 3.32 and 7.03 for urea nitrogen/creatinine of groups I and II, respectively. These are significant at a 5% level for Group I and at a 1% level for Group II. Fig. 1 shows that there is a gradual increase in urea nitrogen/creatinine during the day. Applying the "t" test, periods 4, 5 and 6 were significantly higher than period 1 (the fasting sample). However, periods 2 and 3, the early and late morning samples, were not significantly different from the fasting sample in either group.

DISCUSSION

The values of urea nitrogen/creatinine and of N-methyl nicotinamide/creatinine obtained in this study, with healthy young adults, were only slightly higher than those obtained by others (5) for a comparable age group. However, it should be noted that our subjects constituted a more homogeneous group than the population sampled in a general survey, since all belonged to middle income groups and were well nourished.

An adequate breakfast did not appreciably alter the relative excretion of urea nitrogen. This supports previous observations that the rate of urea nitrogen loss is, under ordinary conditions of life, determined mostly by the previous sustained level of protein intake. The nitrogen intake of a regular ample lunch raises the excretion of urea nitrogen.

One might have expected N-methyl nicotinamide excretion to rise markedly after a meal. Nevertheless, in the present study it was even more stable, from period to period, than the excretion of urea. With respect to the parameters measured, there is no apparent advantage to be gained from the inconvenient collection of fasting urine samples, as compared with the more convenient morning samples. Even the statistically significant increase in urea nitrogen/creatinine seen

in the afternoon samples hardly represents a biologically meaningful difference, within the framework of interpretation of this test. Thus, it is recommended that in survey work the measurement under discussion should be made on samples of urine collected in the morning, before lunch, but not necessarily under fasting conditions.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are indebted to Mr. Rolando Funes for assistance with the laboratory procedures.

RESUMEN

Se recogió la excreción total de orina de 19 voluntarios adultos, jóvenes y sanos, a las 8:00 a.m., 10:00 a.m., 12:00 m., 2:00 p.m., 4:00 p. m. y a las 6:00 a.m. del día siguiente, estando los individuos bajo dieta libre regular. Se midió el nitrógeno y la creatinina en todas las muestras, y la N-metilnicotinamida solamente en las muestras de 9 de los individuos.

No hubo diferencia significativa al comparar las razones de nitrógeno ureico/creatinina y N-metilnicotinamida/creatinina en las muestras de las 8:00 a.m. y las 10:00 a.m., con las muestras tomadas cuando los individuos estaban en ayunas. Las razones de nitrógeno ureico/creatinina fueron significativamente más altas en las muestras de las 2:00 p.m. y las 4:00 p.m., pero las razones correspondientes de N-metilnicotinamida/creatinina no difirieron.

BIBLIOGRAPHY

1. Platt, B. S.—Nitrogen metabolism in malnourished infants and children. In: *Malnutrition in African Mothers, Infants and Children*. Report of the Second Inter-African Conference on Nutrition. Gambia, November 19-27, 1952. London, Her Majesty's Stationery Office, 1954, p. 153-159.
2. Arroyave, G.—The estimation of relative nutrient intake and nutritional status by biochemical methods: proteins. *Am. J. Clin. Nutrition* 11: 447-461, 1962.
3. Dugdale, A. E., and Edkins, E.—Urinary urea/creatinine ratio in healthy and malnourished children. *Lancet* 1: 1062-1064, 1964.
4. Lee, M.—Unpublished results of a survey of nutritional status of Eskimos relocated to the San Francisco Bay Area.
5. U. S. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Development. *Northeast Brazil Nutrition Survey*. Washington, D. C., May 1965.
6. U. S. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. *Manual for Nutrition Surveys*, 2nd edition. Bethesda, Md., 1963.
7. Flores, M.—Personal communication.

8. Clark, L. C., Jr., and Thompson, H. L.—Determination of creatine and creatinine in urine. *Anal. Chem.* 21: 1218-1221, 1949.
9. Barker, S. B.—The direct colorimetric determination of urea in blood and urine. *J. Biol. Chem.* 152: 453-463, 1944.
10. Snedecor, G. W.—*Statistical Methods, Applied to Experiments in Agriculture and Biology*, 5th edition. Ames, Iowa, The Iowa State College Press, 1956.
11. Croxton, F. E.—*Elementary Statistics, with Applications in Medicine and the Biological Sciences*. New York, Dover Publications, 1959.

Niveles de Colesterol Sérico en grupos de Población Centroamericana

III. BAGACES, PROVINCIA DE GUANACASTE, COSTA RICA

INTERRELACIONES ENTRE VITAMINA A Y CAROTENOS Y LÍPIDOS SÉRICOS

JOSÉ MÉNDEZ¹, EMILIO BRICEÑO² Y MARINA FLORES³
Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)
Guatemala, C. A.

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio en la población del Cantón Bagaces, provincia de Guanacaste, Costa Rica, que incluyó la recolección de muestras de sangre de 9 niños preescolares, 15 de edad escolar comprendidos entre 6 y 12 años y 10 adultos mayores de 20 años. Se determinó en el suero sanguíneo la concentración de vitamina A, carotenos, lípidos totales, colesterol y fósforo lipídico. Una encuesta alimentaria durante 7 días suministró información en cuanto a la ingesta de nutrientes, especialmente de grasa, ácidos grasos y colesterol, vitamina A y carotenos.

Se comprobó que existen correlaciones altamente significativas entre las diferentes fracciones de lípidos séricos, es decir, colesterol y fósforo lipídico y lípidos totales, así como entre vitamina A y las diferentes fracciones lipídicas del suero. La correlación entre carotenos y colesterol séricos alcanzó el nivel del 1% de probabilidad, mientras que las de caro-

¹ Jefe Asociado de la División de Química Fisiológica del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. El Dr. Méndez se encuentra actualmente en los Estados Unidos de América, colaborando en carácter de Profesor Visitante Adjunto con el Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos del Instituto Tecnológico de Massachusetts.

² En la época en que se llevó a cabo este trabajo el Dr. Briceño era Oficial Médico de la División de Nutrición Aplicada del INCAP.

³ Jefe del Servicio de Investigaciones Dietéticas de la misma División.
Publicación INCAP E-363.

Recibido 27-5-66

tenos, por un lado, y lípidos totales y vitamina A, por el otro, únicamente alcanzaron significancia al nivel del 5% de probabilidad.

Los niveles séricos de colesterol y fósforo lipídico, aún bajos a juzgar por los estándares de poblaciones de nivel de nivel socio-económico alto, superaron los observados en la población rural de Guatemala. Se supone que estos niveles séricos son una consecuencia de la mayor ingesta total de grasa, así como de grasa de origen animal, de ácidos grasos hipercolesteremiantes y de colesterol dietético.

Los estudios llevados a cabo por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) en niños con desnutrición proteica, a su ingreso al hospital y durante el período de recuperación, han demostrado que los niveles de vitamina A y de otras fracciones lípidas del suero, en particular el colesterol y los lípidos totales, aumentan significativamente durante las primeras semanas de tratamiento dietético adecuado (1). Este incremento ocurre con una disminución simultánea de estos mismos componentes en el hígado y un alza en las proteínas del suero, hecho que sugiere cierta asociación en su mecanismo de transporte.

Algunos trabajos nutricionales efectuados en los Estados Unidos de América en grupos de población normal (2-5) señalan una correlación positiva, altamente significativa, entre los niveles séricos de vitamina A y carotenos, y los de colesterol libre o total. Otros trabajos, sin embargo, han revelado una relación negativa entre la ingesta de vitamina A y los niveles de colesterol sérico (6).

En vista de los resultados obtenidos durante el tratamiento de niños con desnutrición proteica, ya citados (1), es de suponer que si el mecanismo de transporte es un factor limitante, la relación de la vitamina A con otros lípidos séricos podría comprobarse más efectivamente en grupos de población cuyo estado nutricional, aunque adecuado, se encuentra cercano al límite inferior de lo normal. Este es el sector de población en donde no existen excesos nutricionales, ni ocurren ingestas desproporcionadas de alguno de los componentes en cuestión que podrían obscurecer la asociación entre ellos.

El propósito primordial del presente trabajo fue, por consiguiente, estudiar la relación entre los niveles séricos de vitamina A y carotenos y los de lípidos totales, colesterol y

fósforo lipídico, en la población del Cantón de Bagaces, provincia de Guanacaste, Costa Rica. Un segundo objetivo fue el estudio de valiosa información sobre la colesterolemia y los niveles de otros lípidos séricos en otro sector de la población centroamericana.

MATERIAL Y METODOS

Las características de la población del Cantón Bagaces han sido descritas en la encuesta clínico-nutricional que Flores y colaboradores (8) llevaron a cabo en ese pueblo, el cual está situado en la parte suroriente del país, a 150 metros aproximadamente sobre el nivel del mar. El estudio comprendió 20 familias seleccionadas al azar del total de 115 familias que integran el sector urbano de la población.

Para la determinación de los componentes séricos se obtuvieron muestras de sangre, por punción digital, de 9 preescolares, 15 alumnos comprendidos entre las edades de 6 y 12 años y 10 adultos mayores de 20 años.

La encuesta dietética se desarrolló empleando el procedimiento del registro diario de alimentos durante 7 días. El valor nutricional de la dieta se calculó usando los valores de la Tabla de Composición de Alimentos de Centro América y Panamá preparada por el INCAP (9) y el contenido de ácidos grasos y colesterol fue calculado de acuerdo con los valores de las Tablas de Hardinge y Crooks (10) y de Hayes y Rose (11).

Se hicieron mediciones de peso, talla y espesor del pliegue cutáneo en los tres grupos incluidos en la investigación, determinándose la presión sanguínea únicamente en el grupo de adultos. El espesor del pliegue cutáneo se midió con un calibre Harpenden-Edwards, en la parte posterior del brazo derecho (sobre el tríceps), a una distancia media entre el extremo de la apófisis acromial del omóplato y el extremo de la apófisis olecraneana del cúbito.

Los niveles de vitamina A y de carotenos del suero se establecieron valiéndose del método de Bessey y colaboradores (12), y los de colesterol, lípidos totales y fósforo lipídico, según las técnicas descritas en otros trabajos relativos a los niveles de lípidos séricos en la población centroamericana (13). Los procedimientos estadísticos se llevaron a cabo de acuerdo con Snedecor (14).

RESULTADOS

El promedio del consumo diario de calorías y nutrientes por persona se presenta en el Cuadro N° 1. Según se observa, la ingesta calórica total fue de 1,594 calorías, cifra que, tomando en cuenta las características de la población y las recomendaciones nutricionales del INCAP (15), únicamente satisface el 83% de adecuación.

La ingesta de proteína total fue de 49.1 g., es decir, un 86% de la cantidad recomendada, de los cuales 18.0 g. eran de origen animal. La proporción de calorías derivadas de las proteínas alcanzó 12.3%.

El consumo de grasa fue de 34.5 g. (29.9 g. de origen animal), cifra que representa el 19.5% de las calorías totales. La ingesta de ácidos grasos saturados alcanzó 13.9 g. y la de ácidos grasos no saturados, 17.5 g., es decir, 7.9 y 9.9% de las calorías, respectivamente. De los ácidos grasos no saturados, 12.8 g. eran de ácido oleico y 3.2 g. de ácidos grasos polidesa-

CUADRO N° 1

PROMEDIO DE CONSUMO DIARIO DE CALORIAS Y NUTRIENTES,
POR PERSONA, EN LA POBLACION DEL CANTON BAGACES,
GUANACASTE, COSTA RICA

NUTRIENTES	Consumo	Calorias %
Calorías	1,594	100.0
Proteína animal, g.	18,0	4.5
Proteína vegetal, g	31.1	7.8
Grasa animal, g.	29.9	16.9
Grasa vegetal, g.	4.6	2.6
Hidratos de carbono, g.	271.9	68.2
Acidos grasos saturados, g.	13.9	7.9
Acidos grasos no saturados, g.	17.5	9.9
Acido oleico, g.	12.8	7.2
Acido polidesaturado, g.	3.2	1.8
Vitamina A, U. I.	960*	
Colesterol, mg.	133	

* 75% de vitamina A preformada.

turados, que corresponden al 7.2 y 1.8% de las calorías, respectivamente.

El consumo de vitamina A fue de 960 U. I., de las cuales 75% era vitamina A preformada. La ingesta de colesterol fue de 133 mg.

En el Cuadro N° 2 se detallan las características antropométricas de los grupos estudiados. Los datos revelan que, en el caso de los niños, tanto el peso como la talla estuvieron por debajo del valor medio respectivo (50 percentilo) de los patrones adoptados por el INCAP (16). Lo mismo cabe decir en cuanto a los adultos, comparando los hallazgos de tales mediciones con los de patrones canadienses (17). El grosor del pliegue cutáneo también fue inferior al del promedio correspondiente a los patrones empleados. La presión sanguínea, sin embargo, se consideró dentro de los límites normales.

Los niveles séricos de lípidos totales, colesterol, fósforo lipídico, vitamina A y carotenos se dan a conocer en el Cuadro N° 3, pudiéndose apreciar que, en contraste con las poblaciones de países desarrollados (18), los niveles de colesterol y fósforo lipídico son bajos; pero al compararlos con la población rural indígena de Guatemala (13), tales valores resultan altos. Las concentraciones de vitamina A también parecen ser bajas, aunque los promedios no son menores de 15 mcg., cifra que se considera como el valor inferior de los límites normales (19). El análisis individual de los casos hizo manifiesto que en el grupo de preescolares, 4 de los 9 niños estudiados tenían valores por debajo de 15 mcg., aun cuando 3 acusaron niveles de 12.7, 14.0 y 14.6, siendo sólo uno de ellos de 5.1 mcg. En el grupo de escolares, 2 niños presentaron valores de 13.4 y 14.0 mcg., y en el grupo de adultos, únicamente se encontró un caso cuyo nivel era de 14.0 mcg. Las concentraciones séricas de carotenos fueron bajas.

Como lo señala el Cuadro N° 4, donde se presentan las correlaciones entre los lípidos séricos y los niveles de vitamina A y carotenos, todas las correlaciones posibles fueron positivas y significativas, salvo la correspondiente a fósforo lipídico y carotenos. Aun cuando este valor no alcanzó el nivel de significancia del 5%, su índice de probabilidad fue menor de 8%. Los coeficientes de correlación en lo que respecta a lípidos totales y carotenos, así como a vitamina A y

CUADRO Nº 2

CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA EN EL CANTON BAGACES,
GUANACASTE, COSTA RICA

	Preescolares (9)*		Escolares (15)*		Adultos (10)*	
	\bar{X}	D. E.	\bar{X}	D. E.	\bar{X}	D. E.
Edad, años	2.0		8.8		37.3	
Peso, libras	23.9	4.6	51.9	9.6	112.2	23.7
Talla, cm.	81.8	8.4	126.0	8.6	159.0	7.9
Pliegue cutáneo, mm.	7.9	2.1	7.7	2.5	8.8	4.2
Presión arterial sistólica, mm.	—	—	—	—	116	15
Presión arterial diastólica, mm.	—	—	—	—	70	10

* Los números entre paréntesis indican el número de casos.

\bar{X} = promedio

D. E. = Desviación estándar.

CUADRO N° 3

NIVELES SERICOS DE LIPIDOS, VITAMINA A y CAROTENOS EN LA POBLACION DEL CANTON BAGACES,
GUANACASTE, COSTA RICA

	Preescolares (9)*		Escolares (15)*		Adultos (10)*	
	\bar{X}	D. E.	\bar{X}	D. E.	\bar{X}	D. E.
Colesterol, mg./100 ml.	137	14	138	25	167	28
Fósforo lipídico, mg./100 ml.	7.6	0.8	7.0	1.0	8.3	1.1
Lípidos totales, mg./100 ml.	651	48	660	110	812	97
Vitamina A, mcg./100 ml.	21.0	11.3	24.4	7.4	34.9	15.7
Carotenos, mcg./100 ml.	21.9	20.4	49.6	22.7	59.3	28.5

* Los números entre paréntesis indican el número de casos.

\bar{X} = promedio

D. E. = Desviación estándar.

carotenos, fueron significativos al nivel del 5%; los otros coeficientes sobrepasaron el nivel del 1% de probabilidad.

CUADRO N° 4

COEFICIENTES DE CORRELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE LIPIDOS, VITAMINA A y CAROTENOS EN EL CANTON BAGACES, GUANACASTE, COSTA RICA

	Fósforo lipídico	Lípidos totales	Vit. A	Carotenos
Colesterol	0.67**	0.71**	0.51**	0.57**
Fósforo lipídico	—	0.80**	0.47**	0.31 ^{ns}
Lípidos totales	—	—	0.63**	0.40*
Vitamina A	—	—	—	0.42*

* Significativo al nivel de 5% de probabilidad.

** Significativo al nivel de 1% de probabilidad.

^{ns} No significativo. Para ser significativo al nivel del 5% de probabilidad, se necesitaría que r fuese mayor de 0.344.

DISCUSION

Los resultados de que se ha dado cuenta revelan una estrecha relación entre los niveles séricos de vitamina A y carotenos, por un lado, y los de lípidos totales, colesterol y fósforo lipídico, por el otro.

Algunos investigadores, entre ellos Bring y colaboradores (2), han notificado correlaciones significativas entre los niveles séricos de vitamina A y carotenos, vitamina A y colesterol, y carotenos y colesterol, en jóvenes de 15 a 16 años de edad, en 3 comunidades de Idaho, Estados Unidos de América. Hard y Esselbaugh (5) también encontraron correlación significativa entre los niveles séricos de carotenos y colesterol.

Estas asociaciones podrían explicarse en base al carácter lipídico de los componentes estudiados, y en el supuesto de que: 1) tienen alguna relación en cuanto a su metabolismo; 2) tienen un mecanismo común de transporte, y 3) los ali-

mentos de la dieta que aportan la vitamina A preformada son los que también contribuyen con grasa y colesterol.

Por una parte, los estudios en niños con desnutrición proteica (1) sugieren que al aumentar las proteínas séricas durante el tratamiento proteico, los niveles de vitamina A y colesterol del suero sanguíneo también aumentan, hecho éste que proporciona evidencia en favor de un mecanismo común de transporte.

Wood (21) ha demostrado que la administración de vitamina A a los pollos previene la hipercolesterolemia producida por el colesterol dietético, sugiriendo así cierta competencia en cuanto al mecanismo de transporte. Por otro lado, Collazo *et al.* (20) indican que las ratas alimentadas con dietas deficientes en vitamina A acusan una disminución considerable del colesterol sérico total, mientras que la administración de dosis excesivas de dicha vitamina se traduce en un aumento del colesterol sérico.

Existen otros trabajos llevados a cabo en animales de laboratorio que ponen en duda la existencia de una relación metabólica entre la vitamina A y el colesterol (7). Las diferencias señaladas entre los hallazgos de estudios en humanos y en animales de laboratorio han querido explicarse aduciendo características de especie, o bien a partir de diferencias entre estudios controlados en el laboratorio y los hechos en población abierta (7).

Los hallazgos en cuanto a los niveles de lípidos séricos indican que la población de Bagaces presenta niveles más elevados de colesterol y fósforo lipídico en el suero sanguíneo que la población rural indígena de Guatemala (13). Estos valores pueden ser el resultado de una mayor ingesta de grasa, tanto en cantidades absolutas como en su aporte de calorías, o bien de un consumo más alto de grasa de origen animal que suministra una proporción mayor de ácidos grasos hipercolesteremiantes. Otro factor de importancia es el hecho de que la ingesta de colesterol dietético es mayor en esta población.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo se llevó a cabo con ayuda financiera de la Nutrition Foundation Inc., Nueva York, N. Y. (Subvención N° 266) y con fondos adjudicados por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, Bethesda, Maryland (Subvención N° HE-02653).

SUMMARY

Blood samples were obtained in the village of Cantón Bagaces, Province of Guanacaste, Costa Rica, C. A., from 9 pre-school children 15 school children aged between 6 and 12 years, and 10 adults. The serum concentration of vitamin A, carotene, total lipids, cholesterol, and lipid phosphorus was determined. A 7-day dietary survey furnished information on the daily intake of nutrients, and emphasis was placed on fat, fatty acids, cholesterol, vitamin A and carotene.

Highly significant positive correlations were found between the serum concentration of cholesterol, lipid phosphorus and total lipids, as well as between serum vitamin A and the different serum lipid fractions. The correlation between serum carotene and cholesterol reached the 1% level of probability, whereas those between serum carotene and total lipids or vitamin A, were significant only at the 5% level of probability.

The serum cholesterol and lipid phosphorus levels in the population examined, although low by the standards of higher income populations, were higher than those found among rural Guatemalan Indians. It is assumed that these levels are a consequence of a greater intake of total dietary fat, fat of animal origin, hypercholesteremic fatty acids and/or dietary cholesterol.

BIBLIOGRAFIA

1. Arroyave, G.; Wilson, D.; Méndez, J.; Béhar, M., and Scrimshaw, N. S.—Serum and liver vitamin A and lipids in children with severe protein malnutrition. *Am. J. Clin. Nutrition*, 9: 180-185, 1961.
2. Bring, S. V.; Warnick, K. P., and Woods, E.—Nutritional status of school children 15 and 16 years of age in three Idaho communities; blood biochemical tests. *J. Nutrition*, 57: 29-45, 1955.
3. Babcock, M. J.; Clayton, M. M.; Foster, W. D.; Lojkin, M. E.; Tucker, R. E.; vanLandigham, A. H., and Young, C. M.—Cooperative nutritional status studies in the northeast region. VI. Correlations. *W. Va. Agric. Exper. Station Bull.* 361T., 1953.
4. Storvick, C. A.; Hathaway, M. L., and Nitchals, R. M.—Nutritional studies of selected population groups in Oregon. 2. Biochemical tests on the blood of native born and reared school children in two regions. *Milbank Mem. Fund. Quaterly*, 29: 255-272, 1951.

5. Hard, M. M., and Esselbaugh, N. C.—Nutritional status of adolescent children. IV. Cholesterol relationships. *Am. J. Clin. Nutrition*, 8: 346-352, 1960.
6. Wilcox, E. B.; Galloway, L. S.; Wood, P., and Mangelson, F. L.—Children with and without rheumatic fever. III. Blood serum vitamins and phosphatase data. *J. Am. Dietet. Assoc.*, 30: 1231-1238, 1954.
7. Bring, S. V.; Ricard, C. A., and Zaehring, M. V.—Relationship between cholesterol and vitamin A metabolism in rats fed at different levels of vitamin A. *J. Nutrition*, 85: 400-406, 1965.
8. Flores, M.; Briceño, E., y Flores, Z.—Resultados de una encuesta nutricional en el Cantón de Bagaces, provincia de Guanacaste, Costa Rica. *Bol. Of. San. Pan.*, 55: 405-415, 1963.
9. Flores, M.; Flores, Z.; García, B., y Gularte, Y.—*Tabla de Composición de Alimentos de Centro América y Panamá*. Cuarta edición. Guatemala, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), 1960.
10. Hardinge, M. G., and Crooks, H.—Fatty acid composition of food fats. *J. Am. Dietet. Assoc.*, 34: 1065-1071, 1958.
11. Hayes, O. B., and Rose, G.—Supplementary food composition table. *J. Am. Dietet. Assoc.*, 33: 26-29, 1957.
12. Bessey, O. A.; Lowry, O. H.; Brock, M. J., and López, J. A.—The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum. *J. Biol. Chem.*, 166: 177-188, 1946.
13. Méndez, J.; Tejada, C., and Flores, M.—Serum lipid levels among rural Guatemalan Indians. *Am. J. Clin. Nutrition*, 10: 403-409, 1962.
14. Snedecor, G. W.—*Statistical Methods Applied to Experiments in Agriculture and Biology*, 5th ed. Ames, Iowa, The Iowa State College Press, 1956.
15. Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.—Recomendaciones nutricionales para las poblaciones de Centro América y Panamá. *Bol. Of. San. Pan.* (Suplemento N° 1), p. 119-129, 1953.
16. Jackson, R. L., and Kelly, H. G.—Growth charts for use in pediatric practice. *J. Pediat.*, 27: 215-229, 1945.
17. Pett, L. B., and Ogilvie, G. F.—The Canadian weight-height survey. En: *Body Measurements and Human Nutrition*, ed. by J. Brozek. Wayne University Press, Detroit, Michigan, 1956, p. 67-78.
18. Mann, G. V.; Muñoz, J. A., and Scrimshaw, N. S.—The serum lipoprotein and cholesterol concentrations of Central and North Americans with different dietary habits. *Am. J. Med.*, 19: 25-32, 1955.
19. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. *Manual for Nutrition Surveys*, 2nd ed., Bethesda, Md., 1963.
20. Collazo, J. A.; Torres, I., and Sánchez-Rodríguez.—Das A-vitamin und der Cholesterinstoffwechsel. *Klin. Wochenschr.*, 13: 1678-1682, 1934.
21. Wood, J. D.—Dietary marine fish oils and cholesterol metabolism. 2. The effect of vitamin A and lingcod liver oil components on the serum cholesterol levels in chicks. *Canad. J. Biochem.*, 38: 879-887, 1960.

"Kwashiorkor" and "Marasmus"

in Jamaican infants

J. S. GARROW *

SUMMARY

For purposes of this analysis the syndrome of "marasmus" was defined by a body weight less than half expected for age in a child without oedema or skin depigmentation. A malnourished child was said to have "kwashiorkor" if he had gross oedema, skin depigmentation and an enlarged liver.

A series of 343 severely malnourished Jamaican children contained only 71 cases of marasmus and 39 of kwashiorkor as defined above. The remaining 233 children showed intermediate clinical forms.

The children with kwashiorkor did not differ significantly from those with marasmus in age, haemoglobin concentration, serum sodium concentration or mortality, but they were heavier, taller and had a lower serum protein concentration. In all these respects the range of values for the two groups overlapped widely.

Kwashiorkor and marasmus are not clinical entities but the extremes of a continuous but disorderly spectrum of infantile malnutrition. Our evidence suggests that in Jamaica marasmus is usually the result of chronic undernutrition, and kwashiorkor may be a result of transferring a fairly well fed child onto a very low protein diet.

A child who dies of malnutrition may show no clinical signs other than extreme wasting and stunting of growth. At autopsy the subcutaneous fat is almost completely absent and the muscles are atrophic, but there is otherwise nothing very remarkable. There is no oedema, no depigmentation of the skin or hair and little, if any, fatty infiltration of the liver.

* Medical Research Council, Tropical Metabolism Research Unit, Jamaica, B.W.I.
Present address: M.R.C. Laboratory, St. Mary's Hospital, London, W.2.
Received for publication June 2, 1966.

To this clinical picture the name marasmus may be applied, and it will be understood by paediatricians in all parts of the world.

In some parts of the world marasmus is relatively uncommon, and instead children with severe malnutrition usually show a syndrome characterised by gross oedema and depigmentation of the skin and hair. The subcutaneous fat is often well preserved and the liver may be greatly enlarged as a result of fatty infiltration. This picture is so different from that of marasmus that a different name must be attached to it; often it is called kwashiorkor, but numerous alternative names are listed by Trowell, Davies and Dean (1). The condition called kwashiorkor always involves stunting of growth and gross oedema, but the severity of changes in the skin, hair, liver and subcutaneous fat vary from country to country; some of these regional differences have been summarised by Waterlow and Scrimshaw (2).

If malnourished children usually conformed to one or other of the clinical types described above there would be no need for confusion, but, in fact, in some countries the majority of cases fall into an intermediate group for which terms such as "marasmic kwashiorkor" (3) have been used, and all these types form a continuous spectrum (4). The Mexican workers (5) make no distinction between oedematous or non-oedematous children, and classify all malnourished children as first, second or third degree malnutrition according to the weight of the child compared with that of a normal child of the same age. Nevertheless, the name "kwashiorkor" and "marasmus" persist, and in a recent review Dean (6) lists the characteristics of the two conditions. Apart from the features mentioned above he stated that in kwashiorkor there is usually along history of illness, the age of the child is usually 1-3 years, and there is constantly anaemia and hypo-proteinaemia, whereas marasmus usually occurs in a child under 1 year old, after a short illness, there is vomiting and diarrhoea but haemoglobin and serum protein concentrations are normal.

We recently analysed the records of series of 343 children who were admitted to the M.R.C. Tropical Metabolism Research Unit with severe primary malnutrition (7). We therefore took this opportunity to look for answers to the following questions:

1. What proportion of this series of malnourished Jamaican children conform to the classical description of "marasmus" or "kwashiorkor"?
2. Among those who will fit one of these categories, what other characteristics do they usually show?
3. What conclusions can be drawn about aetiology of the two syndromes?

Diagnostic criteria

For purposes of this investigation a child was said to have *marasmus* if he or she had the following clinical features:

- a) Weight on admission was less than half that of a normal child of the same age.
- b) No oedema.
- c) No depigmentation of skin or hair.

A child was said to have *kwashiorkor* if he or she had the following features:

- a) Gross oedema.
- b) Depigmentation of skin and/or hair.
- c) Enlarged liver.

Although hepatomegaly is not a constant feature of *kwashiorkor* in all parts of the world, it is a most important sign in the disease as it is seen in the West Indies (8).

RESULTS

Frequency of marasmus

Of the 343 children with severe primary malnutrition 133 were less than half the reference weight for age, and thus met the first requirement for the diagnosis of *marasmus*. However, of these 133 children, 34 had oedema, 12 had depigmentation of the skin, and 16 had both oedema and depigmentation so 71 of the series (20.7%) qualified as *marasmus*.

Frequency of kwashiorkor

Of the 73 children in the series of gross oedema, 11 had depigmentation but no hepatomegaly, 21 had hepatomegaly but no depigmentation, and 2 had neither of these signs. Only 16 of the 342 children had gross oedema, depigmentation, and a liver enlarged more than 5 cm. below the costal margin, a total of 39 cases (11.4%) out of the series fulfill the requirements for a diagnosis of *kwashiorkor*.

Characteristics of the two syndromes

The results are summarised in Table 1. The incidence of oedema and depigmentation shown is, of course, a consequence of the diagnostic criteria used to define the syndromes. For the same reason 100% of children with kwashiorkor have enlarged livers, but 42% of the marasmic children also had enlarged livers although only 3 (4%) were more than 5 cm. below the costal margin.

The difference in weight for age between the two groups is highly significant, but again this is influenced by the diag-

TABLE I
CHARACTERISTICS FOUND AMONG 71 CHILDREN WITH SEVERE
"MARASMUS" AND 39 CHILDREN WITH "KWASHIORKOR"

	Marasmus	Kwashiorkor	Statistical significance
Percentage with gross oedema	0% (71)*	100% (39)*	—
Percentage with skin depigmentation	0% (71)*	100% (39)*	—
Percentage with enlarged liver	42% (71)	100% (39)*	—
Minimum % weight for age - average	42.0 (71)	62.3 (39)	p<0.001
- range	25.0 - 50.0*	38 - 75.0*	
% height for age - average	84.9 (71)	89.9 (37)	p<0.001
- range	68 - 98	79 - 96	
Age in months - average	11.67 (71)	12.50 (39)	N. S.
- range	3 - 24	5 - 28	
Serum protein g% - average	5.68 (55)	4.30 (36)	p<0.001
- range	2.6 - 8.6	3.0 - 5.4	
Haemoglobin g% - average	8.71 (70)	8.61 (38)	N. S.
- range	4.1 - 14.0	3.2 - 13.2	
Serum sodium mEq/l - average	133.6 (60)	136.3 (38)	N. S.
- range	106 - 157	114 - 157	
Percentage mortality	11.3 (71)	17.9 (39)	N. S.

* These figures are determined by the definitions used for "marasmus", "kwashiorkor" and "severe infantile malnutrition".

The figures in brackets indicate the number of children on whom the observations were made.

nostic criteria. Marasmic children had, by definition to be less than 50% of reference weight for age and kwashiorkor children had to be grossly oedematous, so a significant difference in weight between the groups is to be expected. The weight given in table is calculated from the *minimum* weight attained by the child during his stay in hospital in order to try to reduce the effect of oedema, but the correction is by no means perfect.

The remaining characteristics shown in the Table are largely independent of the diagnostic criteria used, and so provide a valid basis for comparing the two syndromes. Contrary to the statement of Dean (6) there is no significant difference in the age or haemoglobin concentration between the two groups: the children with kwashiorkor are on average about 1 month older, and have 0.1 g% less haemoglobin than the marasmic children, but these differences are totally insignificant compared with the widely overlapping ranges found in the two groups.

These results also contradict the suggestion that kwashiorkor is the result of a longer period of malnutrition than is marasmus. If one is presented with two malnourished children of the same age it is not easy to say which has been malnourished for the longer period. Our experience in Jamaica is that usually the history of illness in marasmus is longer than that in kwashiorkor, but this is an unreliable guide. More convincing evidence is given by the finding (see Table I) that children with marasmus are highly significantly shorter for their age than those with kwashiorkor. Malnutrition cannot cause a child to lose height, so in general the deficit in height is a good index of the chronicity of the malnutrition, whereas deficit in weight may be equally well due to long standing malnutrition of moderate degree or acute but severe malnutrition. Here also our experience differs from that of Dean, as it appears that in Jamaican children kwashiorkor is the result of a more acute period of malnutrition than is marasmus.

Concerning serum protein concentration we support Dean's statement that values in kwashiorkor are lower than in marasmus on the average, but it is not true to say of our cases of marasmus that their protein concentration is normal. Although the average values of 5.68 and 4.30 g./100 ml. are

highly significantly different, the range of values found among marasmic children embraces the whole range of the kwashiorkor values.

DISCUSSION

It is obvious that kwashiorkor and marasmus as seen in Jamaica, are very different from the descriptions given by Dean (6), and that the two syndromes in any case describe only a minority of our series of malnourished children. The majority of our cases, 233 out of 343, showed some of the features of both types, but it is not possible to place a given child exactly on the spectrum between the two extremes, because, for example, he may show gross oedema without skin changes, or vice-versa. The fact that the line of demarcation between kwashiorkor and marasmus is difficult to establish within the continuous spectrum of signs has been stressed previously (11). The moral is that it is no more accurate to use the terms "kwashiorkor" and "marasmus" than it is to speak of "big cars" and "small cars"; local experience in different parts of the world will greatly influence the way in which such descriptions are interpreted. It is, of course, legitimate and convenient to use such terms when they have been defined in an unambiguous manner.

So striking is the difference between the clinical appearance of children at opposite ends of the spectrum of malnutrition, that one is impelled to try to explain the factors responsible for this difference. In our series the relevant facts are that the kwashiorkor children are heavier and taller but have a lower serum protein concentration and somewhat higher mortality than the marasmic children. It has also been shown that children of the kwashiorkor type are more potassium depleted (9) and show a proportionately greater loss of visceral protein but have more subcutaneous fat (10) than marasmic children. It was noted by Waterlow *et al.* (12) that there is a correlation between the degree of fatty infiltration of the liver and the height of a malnourished child. We interpret these facts to mean that kwashiorkor is probably the end product of a weight curve like that marked K in Fig. 1. We derive some support for this hypothesis from the dietary history of a girl aged 11 months who was admitted to the

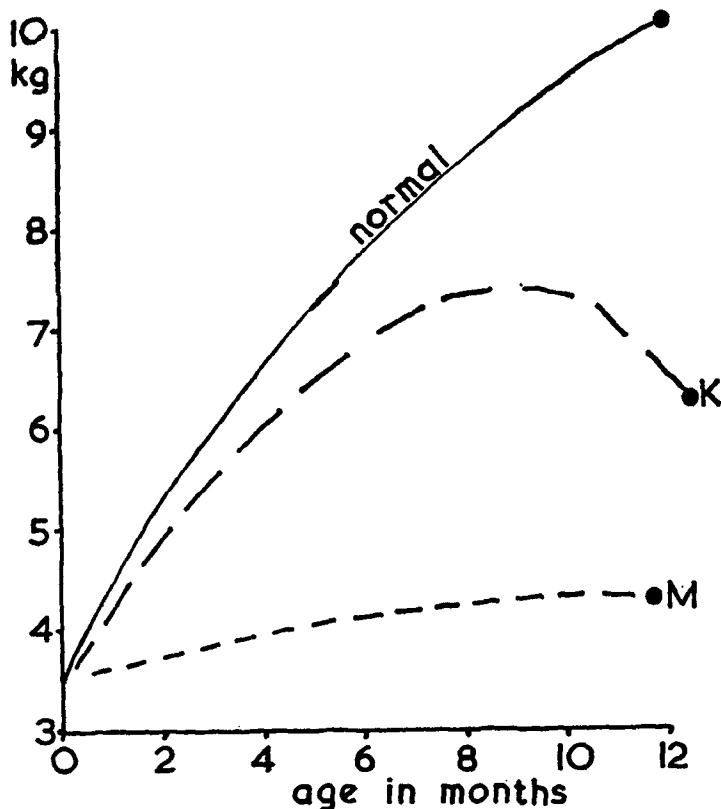


Fig. 1.—Hypothetical weight curves for the first year of life of a normal child, and of a child who develops kwashiorkor (K) or marasmus (M).

Unit with gross oedema, a very large liver (which was shown by needle biopsy to contain 48% fat) and the classical cutaneous lesions of kwashiorkor. Until one month previously she had been well nourished; since then her mother, who had misinterpreted advice which had been given to her by a doctor, had given the child 80 g. per day of sugar as her only source of calories. Such a case is, of course, exceptional, but it indicates that kwashiorkor can be produced in one month by changing a young child from an adequate diet onto a protein free one.

Marasmus, on the other hand, is obviously not usually the result of so short a period of deprivation. In Fig. 2 the height

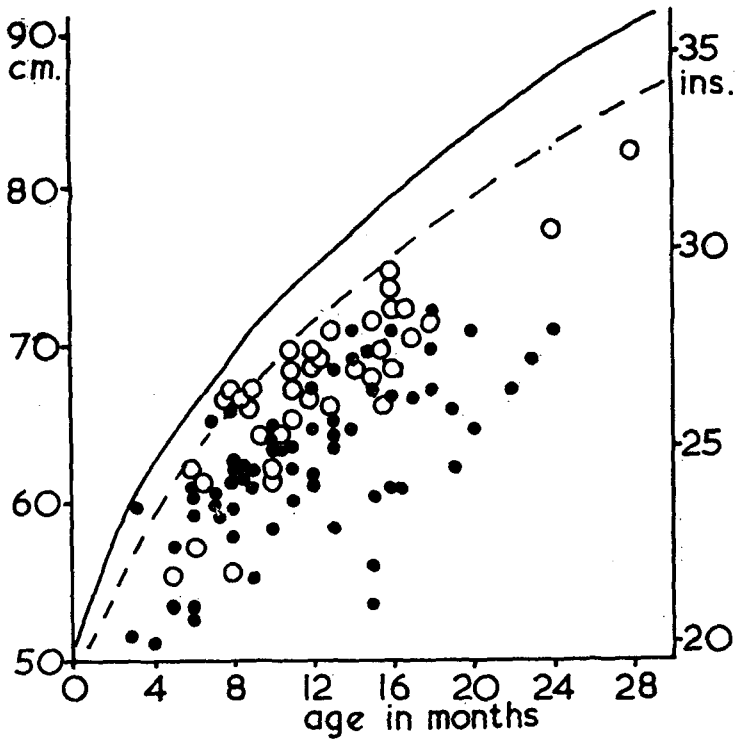


Fig. 2.—Scatter diagram of the height and age of 39 children with kwashiorkor (open circles) and 71 children with marasmus (solid circles). Also shown is the height-for-age curve of children on the 50th percentile for Boston children (solid line) and on the 3rd percentile (broken line).

of the marasmic and kwashiorkor children are plotted against their age, and the distribution is compared with the 50th and 3rd percentile for Boston children (13). The average marasmic child aged 12 months is about the same height as a kwashiorkor child of 9 months, and in the older age groups the height deficit among marasmic children is still greater. This observation is consistent with the view that marasmus is probably the end product of a weight curve more like that marked Min Fig. 1.

ACKNOWLEDGEMENTS

I am very grateful to Professor J. C. Waterlow and the staff of the M.R.C. Tropical Metabolism Research Unit for recording the information on which this analysis is based.

RESUMEN

Para el propósito de este análisis, el síndrome "marasmo" fue definido por un peso corporal menor de la mitad esperada para la edad de un niño sin edema o piel despigmentada. Se consideró que un niño desnutrido tenía "kwashiorkor" si presentaba edema franco, despigmentación de la piel e hígado agrandado.

En un grupo de 343 niños severamente desnutridos se encontraron solamente 71 casos de marasmo y 39 de kwashiorkor, identificados de acuerdo con la definición anterior. Los otros 233 niños presentaron formas clínicas intermedias.

Los niños con kwashiorkor no diferían significativamente de aquellos con marasmo, en cuanto a edad, concentraciones de hemoglobina y sodio sérico, pero tenían un peso mayor, eran de más estatura y tenían una concentración de proteínas séricas más baja. En todos estos aspectos, dentro de los límites de valores para los dos grupos, existía un alto grado de coincidencia.

Kwashiorkor y marasmo no son entidades clínicas, sino los extremos de una continua pero desordenada gama de desnutrición infantil. Nuestra evidencia sugiere que, en Jamaica, el marasmo es el resultado de una mala nutrición crónica y kwashiorkor puede ser el resultado de transferir a un niño bien nutrido a una dieta muy baja en proteína.

BIBLIOGRAPHY

1. Trowell, H. C., J. N. P. Davies and R. F. A. Dean.—Kwashiorkor. London, Edward Arnold, 1954, p. 2.
2. Waterlow, J. C., and N. S. Scrimshaw.—The concept of kwashiorkor from a public health point of view. Bull. Wld. Health Org., 16: 458-464, 1957.
3. Jelliffe, D. B., G. Bras and K. L. Stuart.—Kwashiorkor and marasmus in Jamaican infants. West Ind. Med. J., 3: 43-55, 1954.
4. Béhar, M., F. Viteri, R. Bressani, G. Arroyave, R. L. Squibb and N. S. Scrimshaw.—Principles of treatment and prevention of severe protein malnutrition in children (kwashiorkor). Ann. N. Y. Acad. Sci., 69: 954-968, 1957-58.
5. Gómez, F., R. Ramos Galván, J. Cravioto and S. Frenk.—Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor. Advance Pediatr., 7: 131-169, 1955.
6. Dean, R. F. A.—Kwashiorkor. In: Recent Advances in Pediatrics. 3rd. edition, ed. D. Gairdner, 1965. London, J. S. Churchill. p. 234.

7. Garrow, J. S., and M. C. Pike.—The short term prognosis of severe infantile malnutrition. (In preparation)
8. Waterlow, J. C.—Fatty liver disease in infants in the British West Indies. London, His Majesty's Stationery Office, 1948. (Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser. No. 263)
9. Garrow, J. S.—Total body-potassium in kwashiorkor and marasmus. *Lancet*, 2: 455-458, 1965.
10. Garrow, J. S., K. Fletcher and D. Halliday.—Body composition in severe infantile malnutrition. *J. Clin. Invest.*, 44: 417-425, 1965.
11. Scrimshaw, N. S., and M. Béhar.—Protein malnutrition in young children. *Science*, 133: 2039-2047, 1961.
12. Waterlow, J. C., G. Bras and E. De Pass.—Further observations on the liver, pancreas and kidney in malnourished infants and children. II. The gross composition of the liver. *J. Trop. Pediatr.*, 2: 189-198, 1957.
13. Nelson, W. E.—Textbook of Pediatrics, 7th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1959, p. 50.

BIBLIOGRAFIA LATINOAMERICANA

Malnutrition in underdeveloped countries.—N. S. Scrimshaw & M. Béhar (INCAP, Guatemala, C. A.). *New England J. Med.*, 272: 137-144, 193-198, 1965.

Se discuten los patrones de deficiencia nutricional característicos de los grupos desposeídos, que forman la mayor proporción de la población de los países subdesarrollados o en vía de desarrollo.

Relationship between net protein utilization (NPU) and nitrogen efficiency ratio (NER). — R. Bressani, J. E. Braham, L. G. Elias & Silvia de Zaghi (INCAP, Guatemala, C. A.). *Nutr. Dieta*, 7: 161-174, 1965.

Este trabajo indica que la utilización neta de proteína (NPU) y los valores de eficiencia de nitrógeno (NER) para diferentes proteínas están tan altamente correlacionados, que los datos de NER pueden usarse para calcular NPU y viceversa con una precisión aceptable.

Estimation of family and mother's dietary intake comparing two methods (San Antonio La Paz, Guatemala). — Marina Flores, Zolla Flores & Marta Y. Lara (INCAP, Guatemala, C. A.). *Trop. Geogr. Med.*, 17: 135-145, 1965.

Dos encuestas dietéticas fueron llevadas a cabo en una comunidad semirural de bajo nivel económico. En la primera se utilizó el método de siete días; en la segunda se usó la misma metodología, pero además se evaluó la dieta de cada madre utilizando el método de recordatorio para efectuar una

comparación. Bajo las condiciones particulares de la población estudiada, ambos métodos dieron resultados similares.

Protein supplementation. Supplementary value of INCAP Vegetable Mixture 9 for the diets of average school children in rural Guatemala. — E. Braham, R. Bressani, Silvia de Zaghi & Marina Flores (INCAP, Guatemala, C. A.). *J. Agr. Food Chem.*, 13: 594-597, 1965.

Se llevaron a cabo ensayos biológicos con ratas para comprobar si la Mezcla Vegetal INCAP 9, leche descremada y una mezcla de ambas podían ser suplementos satisfactorios a la dieta rural promedio del niño en dos poblaciones de Guatemala. Ambos alimentos, tanto separados como combinados, aumentaron la ganancia de peso de las ratas y las eficiencias del alimento y de proteína de la dieta rural.

Factors affecting the nutritional quality of cottonseed meals. — J. E. Braham, L. G. Elias & R. Bressani (INCAP, Guatemala, C. A.). *J. Food Sci.*, 30: 531-537, 1965.

Se informa sobre la variación en la composición química de 18 muestras de harinas de torta de semilla de algodón, determinada por análisis de composición proximal, así como contenido de gospol libre y total, grupos epsilon-amino libres de la lisina y lisina, metionina y treonina. Las harinas fueron suministradas a ratas. Los resultados indicaron una correlación positiva entre los grupos epsilon-amino libres de la lisina y la eficiencia proteica (PER), y una correlación negativa entre ga-

nancia de peso y contenido de gopipol total, así como entre el contenido de aceite residual, tanto con PER como con ganancia de peso.

Effect of protein malnutrition on the DNA content of rat liver. R. Umaña (INCAP, Guatemala, C. A.). *J. Nutrition*, 85: 169-173, 1965.

Ratas destetadas y adultas jóvenes fueron alimentadas con una dieta deficiente en proteína. Se estudió el promedio de contenido de ácido desoxirribonucleico (DNA) en el núcleo de las células del hígado, así como la concentración en el homogenizado de hígado. Los resultados confirmaron observaciones anteriores en el sentido de que las dietas deficientes en proteína producen en la rata un incremento en el promedio de contenido de DNA en el hígado y en el núcleo de las células hepáticas.

Urinary nitrogen and sulfur excretion in dogs under different dietary treatments. — R. Bressani, J. E. Braham, L. G. Elías & R. Balconi (INCAP, Guatemala, C. A.). *J. Nutrition*, 87: 77-84, 1965.

Se llevaron a cabo estudios de balance de nitrógeno en perros para determinar la relación entre el nitrógeno urinario y la excreción de azufre, bajo diferentes tratamientos dietéticos. Los resultados indicaron que la variación del azufre urinario es ligeramente mayor que la excreción de nitrógeno urinario. Se notó un paralelismo entre el nitrógeno urinario y la excreción de azufre cuando la proteína de la dieta era relativamente de alto valor nutricional, durante una disminución en la ingesta de nitrógeno y durante una de pauperación proteica. Se sugiere que la determinación de la excreción de azufre urinario puede ayudar a la interpretación de los estudios de balance de nitrógeno, relacionado con la dieta y el estado fisiológico del animal.

Effect of dietary protein level prior to acute starvation on serum proteins in the rat. — J. Méndez & María Teresa Menchú

(INCAP, Guatemala, C. A.). *J. Nutrition*, 88: 365-369, 1966

Este estudio se llevó a cabo para investigar el efecto del ayuno agudo sobre las proteínas séricas en ratas en crecimiento alimentadas con una dieta conteniendo 20% de caseína, comparadas con otras que recibieron una dieta con solamente 5%. Los resultados confirmaron observaciones previas que indicaban que el estado nutricional de la rata afecta su respuesta al ayuno agudo.

Food intake of Guatemalan Indian children. Ages 1 to 5.—Marina Flores, Zoila Flores & Marta Y. Lara (INCAP, Guatemala, C. A.). *J. Amer. Diet. Assoc.*, 48: 480-487, 1966.

Investigación sobre el consumo real de alimentos de niños de 1 a 5 años de edad en base individual. Este estudio se efectuó por medio de encuestas dietéticas anuales por un período de cuatro años. Se encontró que la ingesta de alimentos era inadecuada, especialmente en los niños de la edad de 1 a 2 años. La calidad de la proteína aparentemente era adecuada, excepto para los niños de la edad antes mencionada.

The use of cottonseed in human foods. — R. Bressani (INCAP, Guatemala, C. A.). *Food Tech.*, 19: 1.655-1.662, 1965.

Trabajo de revisión.

Body measurements and creatinine excretion among upper and lower socio-economic groups of girls in Guatemala. — Kamla Sabharwal, Silvia Morales & C. A.). *Human Biol.*, 38: 131-140, 1966.

Comparación entre medidas antropométricas y creatinina urinaria por centímetro de altura, se llevó a cabo en muestras representativas de 23 jóvenes de área urbana de nivel socioeconómico alto y 218 de área rural de nivel socioeconómico bajo, comprendidas entre

las edades de 7 a 17 años. No se encontraron diferencias significativas en la circunferencia torácica, cabeza, cuello, tronco y piernas, en relación con la estatura. La relación del diámetro bicristal con la estatura fue mayor para las jóvenes de bajo nivel. La excreción de creatinina por centímetro de altura fue más alta en el grupo urbano. La edad promedio de la menarquia se encontró ser 1½ años más tardía en el grupo rural, una diferencia que concuerda muy bien con el retardo de crecimiento y desarrollo físico.

Interference of autolytic activity with the determination of cell nucleus composition under different conditions of protein deficiency.—R. Umaña (INCAP, Guatemala, C. A.). *Canadian J. Biochem.*, 44: 187-195, 1966.

Se estudiaron los cambios producidos por dietas deficientes en proteína e inanición sobre la composición del núcleo de las células hepáticas. Se encontró que la fracción histona y la proporción histona a DNA permaneció notablemente constante durante las diferentes condiciones experimentales. Las demás fracciones mostraron variaciones que podrían ser atribuidas a un incremento en la actividad autolítica de la preparación.

Changes produced by protein malnutrition on the concentration of deoxyribonucleic acid in human liver.—R. Umaña (INCAP, Guatemala, C. A.). *Canadian J. Biochem.*, 44: 455-548, 1966.

En muestras de hígados de niños obtenidas por autopsia bajo condiciones estándar se determinó el contenido de ácido desoxirribonucleico. Se encontró una concentración mayor en los hígados de niños desnutridos, pero no se encontró una diferencia significativa asociada con una distinción entre kwashiorkor y marasmo.

Effect of dietary cholesterol upon serum lipids in rural Guatemalan Indian children.—J. Méndez (INCAP, Guatemala, C.A.)

Am. J. Clin. Nutrition, 16: 304-308, 1965.

Este experimento fue diseñado para probar el efecto del colesterol dietético provisto por el huevo en comparación con colesterol cristalizado administrado en 30 ml. de aceite. En los niños que recibieron huevo se notó un incremento significativo en el nivel de colesterol sérico; sin embargo, este aumento fue tan pequeño que puede decirse que estos niños tienen una respuesta muy baja a los cambios dietéticos.

Prevalence of Shigella, Salmonella, and enteropathogenic Escherichia coli in six Mayan villages.—L. J. Mata, C. Albertazzi, Amanda Negreros & R. Fernández (INCAP, Guatemala, C. A.). *Am. J. Public Health*, 55: 1.396-1.402, 1965.

Se llevó a cabo una ingesta de Shigella, Escherichia coli enteropatógena y Salmonella. La tasa de infección con bacteria enteropatógena se encontró relativamente alta durante el periodo de baja epidemia diarreica. La prevalencia de Shigella fue significativamente alta durante el 2º y 3er. año de vida.

Studies of diarrheal disease in Central America. VI. An epidemic of diarrhea in a Guatemalan highland village, with a component due to Shigella dysenteriae, Type 1.—J. E. Gordon, W. Ascoli, Virginia Pierce, M. A. Guzmán & L. J. Mata. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 14: 404-411, 1965.

Studies of diarrheal disease in Central America. VII. Treatment of preschool children with paramomycin and sulfamethoxyypyridazine under field conditions in a Guatemalan highland village.—W. Ascoli & L. J. Mata (INCAP, Guatemala, C. A.). *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 14: 1.057-1.061, 1965.

LIBROS NUEVOS

H. Schmidt-Hebbel: **Química y tecnología de los alimentos**, 313 páginas. Santiago de Chile, Edit. Salesiana, 1966.

Por cuarta vez, Schmidt-Hebbel presenta un libro sobre bromatología; en esta nueva obra ha sido aumentada la extensión, incorporándose nuevos aspectos de este campo que se encuentra en una expansión muy rápida. En el presente tomo se tratan no solamente las técnicas de laboratorio que ocupan el mayor espacio de la obra, sino también se toca la importancia de cada grupo de alimentos en la nutrición y diversos aspectos tecnológicos. Resulta un tomo manejable por su extensión no exagerada, con una gran abundancia de métodos y que al mismo tiempo sirve al estudiante de introducción al campo de la bromatología en un sentido más amplio que el de los análisis y control de calidad. Este libro se recomienda no sólo a los estudiantes de la especialidad de análisis de alimentos, sino a todo técnico activo en este campo.

W. G. Jaffé

F. Vélez Boza: **El folklore en la alimentación venezolana**, 84 páginas. Instituto Nacional de Nutrición, Caracas.

El pequeño volumen contiene una colección de proverbios, refranes, moralejas, canciones populares e infantiles que en una u otra forma se refieren a algún alimento popular. El autor ha hecho un considerable esfuerzo para reunir material de todas partes de Venezuela, logrando así una interesante contribución al tema de la alimentación en el folklore del país.

W. G. Jaffé

NOTAS

CONGRESOS DE NUTRICION

CURSO ESPECIALIZADO DE NUTRICION APLICADA PARA DIETISTAS DE AMERICA LATINA

Un Curso Especializado de Nutrición Aplicada para Dietistas de América Latina (CENADAL) comenzó el pasado mes de septiembre en Guatemala, organizado por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), con una duración de once meses.

El curso tiene por objeto capacitar dietistas en el campo de la nutrición aplicada a la salud pública. Incluirá estudios de estadísticas demográficas y la influencia que ejerce la nutrición en los mismos; diferentes métodos utilizados en la evaluación del estado de nutrición al nivel de comunidades; medios por los cuales organismos internacionales pueden cooperar con los Gobiernos, y otros aspectos.

JORNADAS VENEZOLANAS DE NUTRICION

Del 21 al 25 de junio de 1966 se realizaron en Caracas las II Jornadas Venezolanas de Nutrición, organizadas por el Instituto Nacional de Nutrición.

Los temas estudiados fueron los siguientes: Anemias Nutricionales; Valores Hematológicos en niños venezolanos; El Médico Rural frente al problema de la anemia; El Bocio Endémico en varios países latinoamericanos; Yodización de la Sal; Centros de Rehabilitación Nutricional, y otros aspectos.

CONGRESO ARGENTINO DE NUTRICION

Organizado por la Asociación Argentina de Nutrición y Dietología se realizará en la ciudad de Mendoza el Tercer Congreso Argentino de Nutrición del 25 de septiembre al 1º de octubre del año en curso. El programa se divide en tres secciones:

1ª Paneles en los que se desarrollarán los siguientes temas: Socioeconomía Alimentaria; Fisiología de la Nutrición; Embarazo y Nutrición; Enseñanza; Tecnología Alimentaria.

2ª Grupos de Trabajo que efectuarán un análisis exhaustivo de los siguientes temas: Programas de Nutrición Aplicada; Educación en Nutrición en la Comunidad; Departamento de alimentación en hospitales y centros de salud.

3ª Comunicaciones, cuyo temario será libre.

PRIMER SEMINARIO CHILENO DE TECNOLOGIA DE LOS ALIMENTOS

El Primer Seminario Chileno de Tecnología de los Alimentos se efectuará en Santiago de Chile entre los días 20 al 23 de octubre del presente año, organizado por la Sociedad Chilena de Tecnología de los Alimentos, el Instituto de Ciencias y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO).

El temario contempla los tópicos relacionados con algunos de los problemas de la industria en concordancia con aspectos económicos, nutritivos, de capacitación y orientación del personal conjuntamente con las actividades universitarias y el desarrollo científico.

REUNION ANUAL DEL PROGRAMA COOPERATIVO CENTROAME- RICANO PARA EL MEJORAMIENTO DE CULTIVOS ALIMENTICIOS

La XII Reunión Anual del Programa Cooperativo Centroamericano para el Mejoramiento de Cultivos Alimenticios se llevó a cabo en la ciudad de Managua, Nicaragua, América Central.

Las deliberaciones de dicho evento se prolongaron del 29 de marzo al 10 de abril del año en curso.

CONFERENCIA SOBRE ADIESTRAMIENTO DE NUTRICIONISTAS DIETISTAS DE SALUD PUBLICA

Del 24 al 30 de julio de 1966 se efectuó en Caracas la Conferencia sobre Adiestramiento de Nutricionistas Dietistas de Salud Pública, patrocinada por la Organización Mundial de la Salud, la Oficina Sanitaria Panamericana, el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Instituto Nacional de Nutrición y Universidad Central de Venezuela.

Participantes de Brasil, Argentina, Colombia, Guatemala, México, Perú, Uruguay y Venezuela y representantes de la FAO, UNICEF, UNESCO y OSP estudiaron los siguientes temas: Servicios Integrados de Salud; La Dieta Hospitalaria como Medio Educativo en Nutrición; La Enseñanza de la Socio-Antropología en las Escuelas de Nutrición y Dietética; Funciones del Dietista especializado en Terapéutica; Funciones del Nutricionista de Salud Pública y Trabajadores Auxiliares de Nutrición de Salud Pública.

CONGRESO DE NUTRICIONISTAS Y DIETISTAS DE CENTRO AMERICA Y PANAMA

El IV Congreso de Nutricionistas y Dietistas de Centro América y Panamá tuvo lugar en Guatemala, C. A., del 13 al 16 de julio de 1966.

NORMAS PARA LA ELABORACION DE LOS MANUSCRITOS

I. GENERALIDADES:

- A) Los trabajos que se someten para la publicación en *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* deben ser originales, no habiéndose publicado con anterioridad o simultáneamente en otra Revista.
- B) Los manuscritos deben ser enviados en original (papel bond $8\frac{1}{2} \times 11$ ") y dos copias en papel aéreo, para facilitar la distribución a los editores. Deberán ser escritos a máquina, a doble espacio, y con márgenes amplios.
- C) Los manuscritos pueden ser redactados en los idiomas: español, inglés, portugués y francés, según la preferencia del autor.
- D) No se aceptarán trabajos que por su extensión ocupen desproporcionado espacio.
- E) Los trabajos deberán ser remitidos al Editor de la Revista después de haber sido cuidadosamente revisados por su autor, a fin de evitar posteriores modificaciones sustanciales que demorarían su publicación.

II. FORMA Y ESTILO DEL MANUSCRITO:

- A) *Texto*: Se insiste en la necesidad de una redacción breve y concisa, limitada estrictamente al tema del trabajo. Las expresiones en otro idioma como *ad libitum, et al.*, etc., así como los nombres científicos, deberán ser subrayados.
- B) Las gráficas ilustrativas que acompañen a los trabajos deben ceñirse a la importancia de éstos y por ningún motivo redundar en cantidad.
- C) Las gráficas e ilustraciones deberán ser presentadas en fotografías en papel brillante no montadas y deberán llevar el nombre del autor y el número correspondiente en el dorso. Cuando sea necesario deberá señalarse la parte superior e inferior de la gráfica o figura.

- D) Las leyendas de las gráficas e ilustraciones deberán contar con los datos imprescindibles para su interpretación sin recurrir al texto; éstas, así como las notas al pie de página, deberán especificarse en hoja separada.

III. ORGANIZACION DEL MANUSCRITO:

- A) Se recomienda que los manuscritos se organicen preferiblemente en este orden: introducción, material y métodos, resultados, discusión, bibliografía y un extracto o resumen, en el idioma original del artículo y en inglés, o español si el manuscrito es en inglés.

La Oficina Editorial se encargará de la traducción del extracto al inglés o español, respectivamente, si así lo solicita el autor.

- B) *Extracto*: Deberá incluir en breves palabras el propósito, método(s) y resultados importantes. Este extracto puede ser utilizado como resumen del artículo en el idioma original.
- C) *Introducción*: Deberá estar indicado claramente el objetivo de la investigación y sus relaciones con la nutrición y con otros trabajos existentes; sin embargo, deben ser evitadas largas revisiones bibliográficas desproporcionadas al trabajo mismo.
- D) *Material y métodos*: Cuando se hayan empleado técnicas o procedimientos previamente publicados, éstos no deberán ser descritos, sino referirse a la cita correspondiente. Se debe dar una descripción concisa de los materiales usados, explicando términos locales, si es posible por la denominación científica.
- E) *Resultados*: Los resultados deberán ser claramente expresados y, de ser posible, respaldados por los correspondientes cálculos estadísticos y/o gráficas; pero los mismos no deberán ser repetidos en unas y otras. Al consignar números se recomienda el uso de punto (.) para indicar cifras decimales, ejemplo: 35.75.
- F) *Discusión*: Deben ser breves y restringirse a los hechos significativos del trabajo.
- H) *Bibliografía*: No deberá exceder de 15 ítemes más o menos, excepto cuando se trate de un artículo de revisión. Las referencias bibliográficas deben ser numeradas en el texto en el mismo orden en que son mencio-

nadas y deben ser consignadas en la forma siguiente:

Artículos de revista:

Bustamante B., J., H. Vélez A. & E. Sanclemente P. Malabsorción intestinal (sprue tropical) en Colombia, Informe preliminar. *Antioquia Médica* (Colombia), 13: 564-579, 1963.

En caso de libros:

González, Z. M. El problema de la Nutrición, 2ª edición. Caracas, Venezuela, Editorial Campaña, 1897.

Al consignar los autores deberá utilizarse el signo & para expresar "y", "and", "et", ejemplo:

Fernández, L. & S. M. González.

IV. ABREVIATURAS:

Hasta donde sea posible, deberán utilizarse las abreviaturas consignadas en *Style Manual of Biological Journals*, Washington, D. C., American Institute of Biological Science. La abreviatura de la presente revista será: Arch. Latinoamer. Nutr.

- V. Los autores que deseen separatas de su trabajo deberán solicitarlo tan pronto como las pruebas de imprenta les sean remitidas para su corrección, debiendo abonar la Institución donde se ha efectuado el trabajo la suma de U.S. \$1 por página de 50 separatas.

DIRECTORIO DE ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION

Dr. José E. Dutra de Oliveira (Brasil), Dr. B. A. Houssay (Argentina),
Dr. José A. Landa (Argentina), Dr. Julio Santa María (Chile),
Dr. J. C. Waterlow (Jamaica).

Editor General: Dr. WERNER G. JAFFE

Editores Asistentes: Dr. Guillermo Arroyave y Dr. Mauricio
Ruphael Divo

MIEMBROS DEL CUERPO EDITORIAL

Dr. Cecilio Abela Deheza	Dr. Carlos Gitler
Dr. Conrado F. Asenjo	Dr. Alberto Guzmán Barrón
Dr. C. Alvariñas	Dr. Miguel Guzmán F.
Dr. Carlos Bauza	Dr. Emilio Picón Reátegui
Dr. José María Bengoa	Dr. Yaro Ribeiro Gandra
Dr. Moisés Béhar	Dr. Roberto Rueda Williamson
Dr. Edgar Braham	Dr. Juan Claudio Sanahuja
Dr. Ricardo Bressani	Dra. M. Luisa Saldún de Rodríguez
Dr. Dante Costa	Dra. Esther Seijo de Zayas
Dr. Nelson Chávez	Dr. Leonardo Sinisterra
Dr. Joaquín Cravioto	Dr. Hermann Schmidt-Hebbel
Dr. Eric Cruickshank	Dra. María Angélica Tagle
Dr. Mario Desio de la Vega	Dr. Carlos Tejada
Dr. Gonzalo Donoso	Dra. Tamara de Vega
Dr. Rafael Enderica Vélez	Dr. Salvador Zubirán
Dr. Silvestre Frenk	

Srta. Raquel Flores

Asesora en comunicaciones científicas

Los Editores de ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION
agradecen la ayuda económica ofrecida por las siguientes Instituciones:

Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela
The Williams Waterman Fund of the Research Corporation

Asímismo se desea expresar el reconocimiento a la ayuda prestada por
la Organización Panamericana de la Salud, concedida por medio de su
programa de mejoramiento de las comunicaciones biomédicas.

WERNER G. JAFFE
Editor General de
Archivos Latinoamericanos
de Nutrición

CONRADO F. ASENJO J
Presidente de la
Sociedad Latinoamericana
de Nutrición

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION

Vol. XVI — Nº 1 — Septiembre 1966

CONTENIDO:

NUTRICION E INFECCION
P. L. TAYLOR y C. TEJADA

LA EFECTIVIDAD DE LA YODIZACION DE LA SAL, A ESCALA NACIONAL, EN LA PREVENCIÓN DEL BOCIO ENDEMICO EN COLOMBIA
ROBERTO RUEDA WILLIAMSON, FRANZ PARDO TELLEZ, FRANCISCO PIEDRAHITA HOYOS, JAIME ARIZA MACIAS y LUZ URIBE NARANJO

RESPONSE OF PRE-SCHOOL CHILDREN TO HIGH INTAKES OF HAITIAN CEREAL-BEAN MIXTURES
KENDALL W. KING, WILLIAM FOUGERE, JEAN FOUCAULD, GLADYS DOMINIQUE, AND IVAN D. BEGHIN

ESTUDIOS DE LA PREVALENCIA DE DIABETES EN EL URÚGUAY
J. M. KALBFLEISCH, KELLY M. WEST y M. L. SALDUN DE RODRIGUEZ

ENRIQUECIMIENTO DE HARINAS DE TRIGO, BLANCA E INTEGRAL, CON SUPLEMENTOS DE ORIGEN ANIMAL Y VEGETAL
ROBERTO JARQUIN, PEDRO NORIEGA y RICARDO BRESSANI

"KWASHIORKOR" AND "MARASMUS"
IN JAMAICAN INFANTS
J. S. GARROW

NIVELES DE COLESTEROL SERICO EN GRUPOS DE POBLACION CENTROAMERICANA. III. BAGAGES, PROVINCIA DE GUANACASTE, COSTA RICA. INTERRELACIONES ENTRE VITAMINA A Y CAROTENOS Y LIPIDOS SERICOS
JOSE MENDEZ, EMILIO BRICEÑO y MARINA FLORES

VARIATION IN URINARY EXCRETION OF UREA, AND N-METHYL NICOTINAMIDE DURING THE DAY. COMPARISON WITH FASTING LEVELS
MELVIN LEE AND GUILLERMO ARROYAVE