

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Nutrición. Departamento de Fisiología. Escuela de Medicina de La Habana.

## MODIFICACIONES BIOQUÍMICAS E INMUNOLÓGICAS EN RATAS DESNUTRIDAS MODERADAMENTE

Aime González Santiesteban,<sup>1§</sup> Lázaro Velazco Brito,<sup>2§</sup> Ana María Díaz-Canel Navarro,<sup>3¶</sup> Judith Cabrera González.<sup>4¶</sup>

### RESUMEN

**Justificación:** Los cambios en la composición corporal del paciente que ocurren debido a la privación energético-nutricional pueden resultar en alteraciones bioquímicas e inmunológicas que distorsionan la respuesta natural del huésped frente al proceso salud-enfermedad. **Diseño del estudio:** Se registraron los cambios ocurridos en los Conteos Totales de Linfocitos y los valores séricos de Proteínas totales, Albúmina y Colesterol, a las 3 y 5 semanas después del destete, en 20 ratas Wistar en las que se restringió el aporte de nutrientes en un 75% de los requerimientos propios de la especie. Los valores observados en las ratas desnutridas se compararon con los observados en otras 20 no desnutridas. **Resultados:** Los valores séricos de Proteínas totales, Albúmina y Colesterol fueron menores en las ratas desnutridas en cualquiera de los momentos de observación, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, los conteos de linfocitos fueron significativamente inferiores a medida que se prolongó la privación nutricional. **Conclusiones:** La restricción nutricional afecta significativamente el *status* del sistema inmune del animal. **González Santiesteban A, Velazco Brito L, Díaz-Canel Navarro AM, Cabrera González J. Modificaciones bioquímicas e inmunológicas en ratas desnutridas moderadamente. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23(1):9-20. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Desnutrición / Albúmina / Composición corporal / Evaluación nutricional bioquímica / Ratas / Colesterol / Conteo de Linfocitos.*

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar. <sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. <sup>3</sup> Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Titular. Doctora en Ciencias. <sup>4</sup> Residente de Tercer año de Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente.

<sup>§</sup> Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa. <sup>¶</sup> ICBP Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana.

## INTRODUCCIÓN

Con la desnutrición, el organismo se vuelve más vulnerable a las agresiones externas y la infección microbiana.<sup>1</sup> La desnutrición se asocia a cambios en la composición corporal del sujeto, utilización deficiente de la energía alimentaria, alteraciones de la tasa de recambio de las proteínas tisulares y funcionales, y depresión del sistema inmunológico.<sup>2-3</sup> La desnutrición repercute negativamente sobre la autonomía y el validismo del enfermo, y lo hace dependiente de terceros para la realización de las actividades cotidianas, incluidas las de la higiene personal y la alimentación.<sup>4</sup> Una vez instalada, la desnutrición se convierte en un factor que perpetúa, y agrava, la pobreza de las personas, las comunidades y las sociedades.<sup>5</sup>

La tasa de desnutrición en Cuba se ha estimado en un 0.3%. Esto es: existen 36 desnutridos por cada 10,000 habitantes en el país.<sup>6</sup> Los reservorios de desnutrición en Cuba pudieran encontrarse en las edades pediátricas, debido a la persistencia de hábitos alimentarios inadecuados en el hogar donde vive el niño; o entre los aquejados de enfermedades crónicas que se acompañan de una deficiente utilización de los nutrientes presentes en los alimentos que se ingieren con la dieta regular.<sup>7-8</sup>

La desnutrición puede sobrevenir por una absorción defectuosa de los nutrientes extraídos de los alimentos durante el proceso digestivo y/o pérdidas exageradas de los mismos, trastornos en la utilización celular; e incremento de las necesidades del sujeto de nutrimentos (energía incluida).<sup>9</sup> La desnutrición trae consigo una reducción de la tasa de recambio del nitrógeno corporal, y con ello, la afectación de la estructura y función de las células, tejidos, órganos y sistemas de la economía debido al aporte disminuido de los aminoácidos necesarios

para la síntesis de proteínas estructurales y funcionales.<sup>8-9</sup>

Los requerimientos de energía del sujeto desnutrido se satisfacen, en parte, mediante la movilización de aminoácidos glucogénicos desde el músculo esquelético y el intestino delgado.<sup>9-10</sup> La utilización ulterior de las proteínas estructurales con fines energéticos se evita mediante la degradación de los triglicéridos almacenados en los depósitos adiposos, si la adaptación a la privación nutrimental es exitosa.<sup>11</sup> La huella de desnutrición puede estimarse de la reducción del tamaño de los compartimentos adiposo y muscular, y ello explica la pérdida de peso corporal que se observa en el desnutrido.<sup>12</sup> De no intervenir oportunamente, la desnutrición puede causar la muerte del sujeto.

En un trabajo anterior se mostró un modelo de privación nutrimental desarrollado en ratas Wistar.<sup>13</sup> La restricción nutrimental se tradujo en una disminución de la longitud y el peso del intestino delgado; y el contenido de proteínas, y la actividad disacaridásica de la mucosa intestinal.<sup>13</sup> Fue llamativo observar que las ratas privadas nutrimentalmente exhibieran un tamaño y un peso corporal menores que los propios de congéneres no desnutridas.<sup>13</sup>

Este trabajo extiende el anteriormente citado, al presentar el estado de indicadores inmunológicos y bioquímicos selectos del estado nutricional a las 3 y 5 semanas después del destete del animal tras la reducción en un 75% del aporte de nutrientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Serie de estudio:** Se realizó un estudio experimental con 40 ratas albinas de la línea Wistar. Se emplearon ratas machos, recién nacidas de madres con un buen estado nutricional, y valores homogéneos de talla y

peso. Las ratas fueron suministradas por un proveedor reconocido (CENPALAB Centro para la Producción de Animales de Laboratorio, Bejucal, Mayabeque, Cuba).

Se seleccionaron ratas machos para la realización de este estudio, al considerarlas estables biológicamente, libres de las variaciones cíclicas hormonales que ocurren en las hembras, y que repercuten sobre numerosas variables fisiológicas y bioquímicas del estado de salud del animal. En consecuencia, los criterios de inclusión del animal en el estudio fueron los siguientes: ratas machos, hijas de madres sanas con buen estado nutricional; libres de malformaciones, u otras enfermedades que pudieran ocurrir durante el nacimiento y la subsiguiente lactancia; buena ganancia de peso durante los primeros 21 días de vida extrauterina; y valores homogéneos de talla y peso.

Se excluyeron del experimento las ratas hembras; las hijas de madres desnutridas o enfermas; las que presentaron malformaciones al nacimiento, o enfermedades durante los primeros 21 días de vida extrauterina, o durante la ventana de observación del estudio experimental; y las ratas que no tuvieron una adecuada ganancia de peso en los primeros 21 días de vida extrauterina.

**Diseño experimental:** Transcurridos 7 días del destete, los animales se asignaron a cualquiera de 2 grupos con idéntico número cada uno: *Grupo I:* Control: 20 animales; y *Grupo II:* Experimental: 20 ratas; respectivamente. El Grupo I (Control) se alimentó según los requerimientos propios del sexo y la edad durante las siguientes 3 semanas (10 animales) y 5 semanas (los restantes 10 animales). Por su parte, el Grupo II (Experimental) fue alimentado con el 75% de los requerimientos nutrimentales durante 3 semanas (10 animales) y 5 semanas (los otros 10) a partir de los 28 días de vida extrauterina.

Como parte del esquema de deprivación nutrimental moderada, a los animales incluidos en el Grupo II (Experimental) se les aportó solamente el 75% de las cantidades de pienso animal requeridas para el crecimiento y desarrollo normales. Se aseguró la estabilidad de la composición nutrimental del pienso empleado (RATONINA, CENPALAB Centro de Producción de Animales de Laboratorio, Bejucal, San José de las Lajas).

Como referencia para la cuantía de la deprivación realizada en este estudio se tomó el modelo descrito previamente por Gámez *et al.*<sup>14</sup> Mediante el estudio citado se determinó la ingesta alimentaria diaria promedio de la rata Wistar macho cubana.<sup>14</sup> De esta manera, fue posible calcular el 75% de los requerimientos para la edad de este tipo de animal.<sup>14</sup> La deprivación nutrimental moderada iniciada después de los 21 días de vida extrauterina de la rata se corresponde con el período biológico que cubre desde el destete del animal hasta el comienzo de la adultez: período considerado como decisivo para el crecimiento y desarrollo definitivo del mismo.

La ventana de observación del experimento concluyó en las semanas 4 y 6 con el sacrificio del animal para la obtención de los valores de los indicadores inmunológicos y bioquímicos del estado nutricional. El sacrificio se produjo mediante la administración de una sobredosis de Pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, cuidando de no causar dolor innecesariamente a los animales, según los lineamientos y principios éticos que han sido normados institucionalmente para el manejo y cuidado de los animales de laboratorios.<sup>15</sup> Una vez sacrificado, el animal fue decapitado, y la sangre colectada en tubos de ensayo, centrifugada para la obtención del suero, y refrigerada hasta el momento del ensayo.

***Determinación de las proteínas totales:***

Las proteínas totales se determinaron mediante la reacción del biuret. Brevemente, 50  $\mu\text{L}$  del suero del animal se incubaron durante 30 minutos con 3 mL de reactivo de biuret.<sup>16</sup> La absorbancia del color desarrollado por la mezcla de reacción se midió en un espectrofotómetro de laboratorio a 540 nm. Las lecturas obtenidas se corrigieron para el color propio del biuret. La concentración de las proteínas totales se estableció mediante una curva de calibración construida con 50  $\mu\text{L}$  de una solución de referencia de albúmina bovina (40  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

***Determinación de albúmina sérica:*** La albúmina sérica se determinó mediante la reacción del verde de bromocresol.<sup>17</sup> Brevemente, 25  $\mu\text{L}$  del suero del animal se incubaron durante 10 minutos con 4 mL de la solución de verde de bromocresol. La absorbancia desarrollada por la mezcla de reacción se midió en un espectrofotómetro de laboratorio a 628 nm. Las lecturas obtenidas se corrigieron para el color propio de la solución de verde de bromocresol. La concentración de albúmina sérica se estableció mediante una curva de calibración construida con 25  $\mu\text{L}$  de una solución de referencia de albúmina bovina (40  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

***Determinación de colesterol sérico:*** El colesterol sérico se determinó mediante la reacción de la esterasa del colesterol, acoplada a la reacción de Trinder, según el protocolo definido localmente.<sup>18</sup> El color desarrollado después de la incubación de la muestra de suero del animal con el reactivo se midió a 500 nm con un espectrofotómetro de laboratorio. Los valores obtenidos se expresaron en  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  mediante la correspondiente curva de calibración.

***Determinación del Conteo Total de Linfocitos:*** El conteo global y diferencial de leucocitos se hizo en un extendido de sangre periférica inmediatamente después del sacrificio del animal, según los protocolos definidos localmente.<sup>19</sup> El Conteo Total de

Linfocitos (CTL) se registró como el número de linfocitos presentes por cada  $\text{mm}^3$  de sangre.

***Almacenamiento y procesamiento de los datos, y análisis estadístico-matemático de los resultados:*** Los datos obtenidos de cada animal se almacenaron en un contenedor digital creado con EXCEL de OFFICE para WINDOWS (MICROSOFT, Redmond, Virginia, Estados Unidos). Para cada indicador se verificó la distribución normal de los valores reunidos del mismo, y consecuentemente se estimaron la media y la desviación estándar.

La existencia de diferencias entre los grupos del estudio en cuanto a los valores promedio de cada indicador se verificó mediante tests de comparación de medias independientes basados en la distribución "t" de Student.<sup>20</sup> Se consideraron como significativas aquellas diferencias con una probabilidad de ocurrencia menor del 5%.<sup>20</sup> El procesamiento de los datos, y el análisis estadístico-matemático de los resultados, se realizaron con ayuda del sistema informático SPSS (versión 16) para WINDOWS (SPSS Inc., New York).

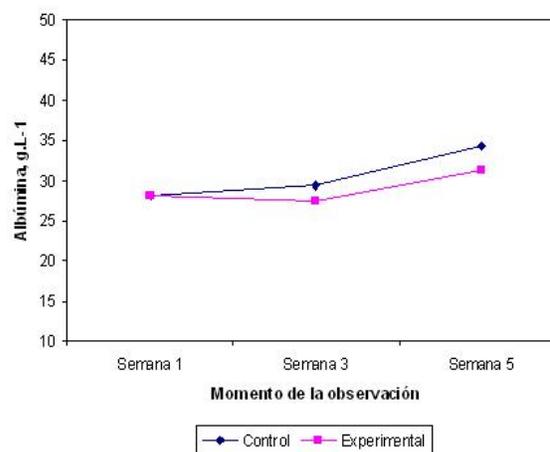
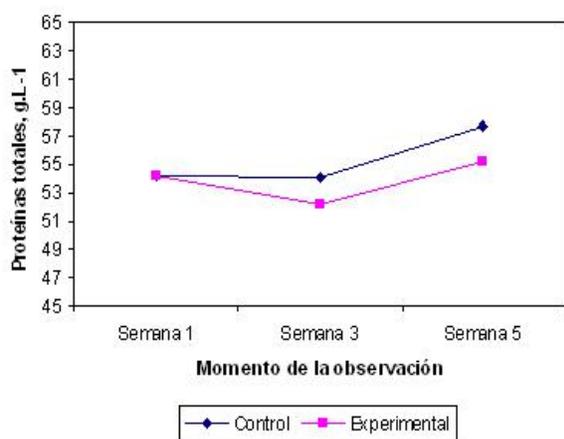
**RESULTADOS**

La Figura 1 muestra los cambios observados en los valores séricos de las Proteínas totales y la Albúmina en cada uno de los momentos de observación del efecto de la deprivación nutrimental. Se puede apreciar que los valores de estos indicadores siempre fueron numéricamente menores en las ratas deprivadas. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística: **Proteínas totales:** Semana 3: -3.5%; Semana 5: -4.3% ( $p > 0.05$ ); **Albúmina sérica:** Semana 3: -6.1%; Semana 5: -8.8% ( $p > 0.05$ ).

La Figura 2 muestra los cambios observados en el Colesterol sérico tras la deprivación nutricional. De forma similar a lo comentado anteriormente sobre el comportamiento de las proteínas del suero, los valores de Colesterol fueron numéricamente menores en las ratas desnutridas, pero sin que estos cambios alcanzaran significación estadística: *Semana 3*: -6.9%; *Semana 5*: -5.6% ( $p > 0.05$ ).

orientado siempre hacia la detección temprana del mismo, y el establecimiento del adecuado tratamiento de esta afección, a fin de minimizar el daño que pueda ocasionar sobre el desarrollo físico y mental de quienes la padecen. El establecimiento de modelos experimentales se hace entonces necesario en estas investigaciones para estudiar, dentro de una secuencia temporal, las diferentes alteraciones morfológicas y

Figura 1. Cambios ocurridos en los valores séricos de las Proteínas totales y la Albúmina tras la deprivación nutricional. Se muestran los valores de estos indicadores, tal y como se determinaron en los distintos momentos de observación del estudio. Cada punto representa el promedio de los valores del indicador determinados en 10 ratas. *Izquierda*: Proteínas totales. *Derecha*: Albúmina. Las diferencias mostradas no fueron significativas. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método", de este manuscrito.



Finalmente, la Figura 3 muestra el cambio ocurrido en los Conteos Totales de Linfocitos tras la deprivación nutricional. En la misma medida en que se prolongó la deprivación nutricional de la rata, los conteos de linfocitos fueron significativamente menores: *Semana 3*: -13.2%; *Semana 5*: -25.8% ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

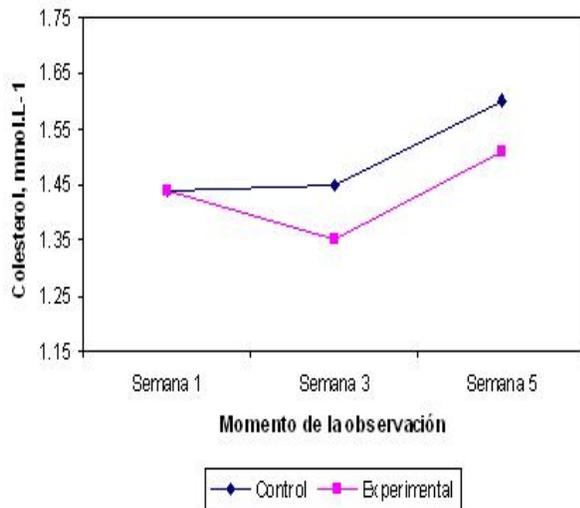
Las investigaciones biomédicas sobre el fenómeno de la desnutrición se han

funcionales que pueden ocurrir en el transcurso de las distintas carencias nutricionales, hecho éste que está vedado en seres humanos por obvias razones éticas.<sup>21</sup>

En este trabajo se ha desarrollado un modelo de desnutrición en ratas albinas por restricción cuantitativa, porque se considera que reproduce de forma más fidedigna los cambios que acarrea desnutrición en el ser humano que la padece, sobre todo en las poblaciones de países subdesarrollados, en los que se observan restricciones significativas de la disponibilidad y el

acceso a los alimentos. La rata albina ha sido muy utilizada en las investigaciones sobre los fenómenos de alimentación y nutrición por su semejanza con el hombre en cuanto al funcionamiento del tracto gastrointestinal, sin pasar por alto las ventajas económicas que reporta.

Figura 2. Cambios ocurridos en el Colesterol sérico tras la deprivación nutrimental. Se muestran los valores de este indicador, tal y como se determinó en los distintos momentos de observación del estudio. Cada punto representa el promedio de los valores de Colesterol determinados en 10 ratas. Las diferencias mostradas no fueron significativas. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método", de este manuscrito.



El ejercicio de la evaluación nutricional permite conocer, a diferentes niveles, el estado de la composición corporal del organismo.<sup>22-23</sup> De acuerdo con el nivel molecular, el organismo puede ser considerado como la suma de dos grandes compartimientos: el graso y el magro. El compartimiento graso representa entre el 20 y 30% del peso corporal del individuo, constituye una importante reserva de energía

para el organismo, y es el primero en afectarse cuando se instaura la desnutrición.

El compartimiento magro representa el compartimiento hístico más importante de la economía, porque concentra la proteína corporal: sustrato estructural de los tejidos activos metabólicamente. La proteína hística se distribuye, a su vez, en dos compartimientos: la musculatura estriada (donde se incluyen el músculo esquelético y el diafragma), y el compartimiento visceral. El compartimiento visceral está constituido por los tejidos nobles de los órganos de la economía, y los sistemas celulares como la médula ósea y el tejido linfoide asociado al intestino.

Por su parte, el compartimiento muscular representa entre el 30 – 35% del peso corporal, y aunque constituye una reserva energética de tercer orden en los estados de ayuno prolongado, el tejido muscular se convierte en una fuente de energía de primer orden en los estados clínicos de respuesta a la agresión. Se hace necesario recordar que la combustión de proteínas estructurales/funcionales debido a la hipercatabolia significa la pérdida de estructuras y/o funciones biológicas, muchas de ellas involucradas en el soporte de la vida.

La desnutrición produce cambios significativos en la composición corporal del individuo. Aunque los cambios son evidentes en el compartimiento graso, son más profundos en el magro, en especial, la masa celular corporal: la pérdida de más del 40% de este compartimiento es incompatible con la vida.<sup>24</sup> La reducción del compartimiento magro como consecuencia de la deprivación nutrimental crónica y/o estados hipercatabólicos indica la incapacidad creciente de la economía para utilizar la energía y sostener las funciones vitales del organismo. Por ello, es necesario entender la desnutrición energético-

nutrimental como un trastorno de la composición corporal del individuo.<sup>22-24</sup>

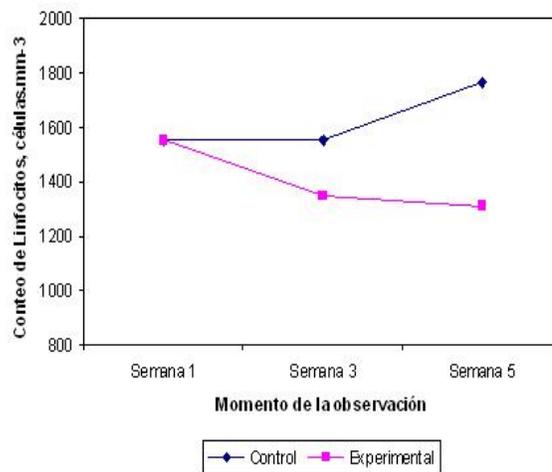
Los cambios en la composición corporal del paciente resultan en alteraciones bioquímicas y clínicas que distorsionan la respuesta normal del huésped frente salud/enfermedad. Debe recordarse que el estado de salud (al menos celularmente hablando) es cuando el mayor número de células está trabajando a plena capacidad y de forma armónica, cumpliendo las funciones para las que han sido diseñadas. Ello implica integridad anatómica, morfológica y funcional de los compartimentos somático y visceral.

En un estudio anterior se registró la respuesta de las ratas albinas a la deprivación nutrimental mediante los cambios ocurridos en variables antropométricas, e indicadores de la morfofunción del intestino delgado.<sup>13</sup> En el presente trabajo se extienden las investigaciones para evaluar las modificaciones que ocasiona la deprivación nutrimental en indicadores selectos del compartimento visceral. La restricción en el aporte de nutrientes provocó en la rata una disminución de los valores séricos de las Proteínas totales y la Albúmina, pero sin que alcanzara significación estadística.

La Albúmina es la principal proteína plasmática, y constituye cerca del 60% de las especies de su tipo presentes en el plasma.<sup>25</sup> Por lo general, el número de proteínas totales en la sangre se conserva en un individuo que no muestre trastornos nutricionales importantes;<sup>26</sup> y éste podría ser el caso del presente estudio, al estar la rata albina sujeta a una deprivación solamente del 75%. Sin embargo, cuando el sujeto no ingiere cantidades/cualidades suficientes de proteínas en la dieta regular, o no absorbe las cantidades requeridas de aminoácidos para el sostén de la síntesis hepática (y por extensión, de otros órganos), la síntesis endógena se sostendrá de los

aminoácidos aportados de la degradación de proteínas tisulares, fundamentalmente del músculo esquelético.<sup>27</sup> La caída de la síntesis proteica, y el predominio de la catabolia para obtener energía, durante los estados de deprivación nutrimental, explicarían la disminución de esta variable observada tras la restricción.

Figura 3. Cambios ocurridos en los Conteos Totales de Linfocitos tras la deprivación nutrimental. Se muestran los conteos, tal y como se determinaron en los distintos momentos de observación del estudio. Cada punto representa el promedio de los conteos determinados en 10 ratas. Las diferencias observadas en las semanas 3 y 5 fueron significativas. Para más detalles: Consulte la Sección "Material y Método", de este manuscrito.



La Albúmina constituye el indicador de elección en la evaluación de la integridad y la funcionalidad del compartimento visceral.<sup>25-26</sup> La disminución de la disponibilidad de precursores de la síntesis proteica debida a la restricción alimentaria instalada, unida al desbalance metabólico dado por el uso de las proteínas viscerales como fuente alternativa de energía; explican la caída en los valores séricos de la Albúmina durante la restricción nutrimental.

La síntesis hepática de esta proteína demanda de la integridad del *pool* corporal de aminoácidos, y de la renovación continua del mismo a partir de las proteínas ingeridas en la dieta.<sup>25-26</sup> Por lo tanto, una reducción en la cantidad y/o la calidad de las proteínas dietéticas se traduce forzosamente en una disminución de las concentraciones de Albúmina en la sangre.

Se debe aclarar que la Albúmina sérica tiene una vida media de 20 días, y por lo tanto, puede que no responda tempranamente a la deprivación nutricional, razón que explicaría (en parte) los cambios observados a la conclusión del presente estudio. Por todo ello, se prefiere utilizar la Albúmina sérica como indicador nutricional en períodos prolongados de desnutrición. Un valor disminuido de Albúmina unido a una historia de ingresos dietéticos sub-óptimos es suficiente para establecer el diagnóstico de desnutrición.<sup>28</sup>

El presente estudio también constató la reducción del Colesterol sérico tras la deprivación nutricional, pero sin que el fenómeno observado fuera llamativo. El Colesterol forma parte de las membranas celulares, las hormonas esteroides, y los ácidos biliares. Si bien el 15% del colesterol corporal total se ingiere con la dieta regular, el 85% restante se sintetiza endógenamente dentro de vías metabólicas relacionadas con la utilización celular de las grasas dietéticas.<sup>29</sup>

El aporte insuficiente de energía alimentaria, o un estado catabólico exagerado, puede producir una caída en los valores del Colesterol sérico, evento que afecta todas las células del organismo.<sup>25-26</sup> El Colesterol sérico puede servir entonces para informar sobre el estado del compartimiento graso, y por ello se ha incluido en los protocolos de evaluación bioquímica del estado nutricional. Si el aumento de peso del sujeto se produce a expensas de este compartimiento, entonces

debería observarse un aumento concomitante del Colesterol sérico. De la misma manera: la disminución del compartimiento graso debe ir de la mano de la caída de las concentraciones de Colesterol en la sangre.<sup>25-26</sup>

No obstante lo dicho anteriormente, el Colesterol sérico es solo un indicador indirecto del estado nutricional del organismo, al estar la homeostasis del mismo regulada estrictamente: cualquier disminución en el aporte exógeno de este nutriente provoca un incremento compensatorio de la síntesis hepática endógena (y viceversa).<sup>29-30</sup> Esta regulación tan estricta de la homeostasis del Colesterol asegura así un suministro constante a los tejidos que lo utilizan en la síntesis de hormonas como el cortisol, central en la organización de la respuesta al estrés.<sup>31</sup>

La inmunidad guarda una estrecha relación con el estado nutricional del ser humano.<sup>25-26</sup> Por consiguiente, el Conteo Total de Linfocitos puede constituir un indicador (aunque inespecífico) del estado de inmunocompetencia del organismo, y por ende, medir la capacidad del mismo de movilizar células inmunoactivas para enfrentar la sepsis y la agresión.

Las relaciones entre el estado nutricional y el sistema inmune han cobrado una importancia relevante en los últimos años, sobre todo si se tiene en cuenta que muchos nutrientes de la dieta tienen un impacto sobre la inmunocompetencia del huésped.<sup>32</sup> En el intestino delgado el tejido linfóide se organiza en los folículos linfoides de la submucosa, donde se pueden encontrar células B precursoras de las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, junto con células T;<sup>33-34</sup> o en forma difusa como los linfocitos intraepiteliales y el tejido linfóide asociado a la lámina propia de la mucosa.<sup>35-36</sup> Es entonces comprensible a la luz de estos hechos el impacto negativo que ha tenido la

deprivación nutrimental en el CTL de las ratas. La desnutrición restringió el aporte de nutrientes al organismo, y con ello, afectó la activa proliferación de los linfocitos y otras células inmunocompetentes presentes en la submucosa intestinal.

Se ha descrito que la desnutrición puede causar atrofia del tejido linfoide, y que esta atrofia es proporcional a la gravedad de la deprivación nutrimental.<sup>37-38</sup> La desnutrición también puede afectar mecanismos inespecíficos (pero igualmente necesarios para la homeostasis del medio interno y la defensa contra lo extraño) de la respuesta inmune como la fagocitosis y el sistema del complemento, y la síntesis y liberación al torrente circulatorio de algunas citoquinas y la IgA secretora.<sup>39-41</sup>

De forma coincidente con los resultados expuestos en este trabajo, Walrand *et al.* observaron reducción de los valores de Albúmina sérica y los CTL en ratas deprivadas nutrimentalmente.<sup>42</sup> Aparentemente, los cambios en estos indicadores bioquímicos parecen agravarse con la edad del animal.<sup>42</sup> Freitag *et al.* también observaron afectación de los indicadores bioquímicos del estado nutricional en gatos después de restricción nutrimental.<sup>43</sup>

Abundan los testimonios de la repercusión negativa de la desnutrición en seres humanos, y en particular, los niños. Taiwo *et al.*,<sup>44</sup> reportaron valores disminuidos de Proteínas totales, Albúmina sérica, Colesterol y Triglicéridos en niños desnutridos. Rodríguez Fernández *et al.*,<sup>45</sup> encontraron cifras disminuidas de Albúmina sérica en niños en espera de una esofagocoloplastia reconstitutiva del tránsito intestinal tras estenosis caústica. Las asociaciones demostradas en el modelo experimental desarrollado y descrito en este trabajo entre el indicador bioquímico y los cambios en los compartimientos corporales deben alertar acerca de la probable afectación de la respuesta al tratamiento

médico-quirúrgico como resultado directo de la deprivación nutrimental, y la necesidad de intervenir tempranamente para corregir las carencias nutrimentales identificadas.

## CONCLUSIONES

La desnutrición energético-nutrimental puede traer consigo cambios significativos en la composición corporal del animal, que resultan en la distorsión de las relaciones que sostienen entre sí los compartimientos corporales magro y graso. Estos cambios se expresan por afectaciones del estado de indicadores bioquímicos e inmunológicos empleados en el ejercicio de evaluación nutricional, y pueden alertar sobre fallas en la respuesta al tratamiento médico-quirúrgico que se adopte.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la preparación de este artículo.

## SUMMARY

**Rationale:** *Changes occurring in patient's body composition due to energy nutrient deprivation might result in biochemical and immunological alterations distorting the natural response of the host during the health-illness process.* **Study design:** *Changes occurred in Lymphocytes Total Counts (TLC), and the serum values of Total proteins, Albumin and Cholesterol, were recorded on 20 Wistar male rats at 3 and 5 weeks after weaning, which were fed with 75% of the species-specific nutrient requirements. Observed values in malnourished rats were compared with those observed in another 20 well-fed ones.* **Results:** *Serum values of Total proteins, Albumin and Cholesterol were lower in the malnourished rats on any of the different times of observation, without reaching statistical significance. However, TLC were significantly lower as the nutrient deprivation prolonged.*

**Conclusions:** *Energy nutrient restriction significantly affects the status of the animal's immune system.* **González Santiesteban A, Velazco Brito L, Díaz-Canel Navarro AM, Cabrera González J.** Biochemical and immunological modifications in moderately malnourished rats. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23(1):9-20. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: *Malnutrition / Albumin / Body composition / Biochemical nutritional assessment / Rats / Cholesterol / Total Lymphocytes Counts.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schaible UE, Stefan HE. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. PLoS Medicine 2007; 4(5):e115.
- Shizgal HM. The effect of malnutrition on body composition. Surg Gynecol Obstet 1981;152:22.
- Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012;15:213-9.
- Crogan NL, Pasvogel A. The influence of protein-calorie malnutrition on quality of life in nursing homes. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 2003; 58:M159-M164.
- Heltberg R. Malnutrition, poverty, and economic growth. Health Economics 2009;18(1 Suppl):S77-S88.
- Anónimo. Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2011. Disponible en: <http://www.sld.cu/estadisticas>. Fecha de última visita: 23 de Abril del 2011.
- Onis M, Blossner M, Borghi E. Estimates of global prevalence of childhood underweight in 1990 and 2015. JAMA 2004; 291:2600-6.
- Barreto J, Cuban Group for the Study of Hospital Malnutrition. State of malnutrition in Cuban hospitals. Nutrition 2005;21: 487-97.
- Bellido Guerrero D, Carreras Arias J, Martínez Olmos M. Análisis de la composición corporal. En: Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la Nutrición (Editores: Gil A, Sánchez F). Disponible en: <http://www.accionmedica.com/nutricion/index.html>. Fecha de última vista: 23 de Mayo del 2011.
- Cruz M, Crespo M, Jiménez R, Brines J. Compendio de Pediatría. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2006. pp 226-9.
- Valdés S, Gómez A. Temas de Pediatría. Capítulo 8. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2006. pp 52- 60.
- Borges H. Los alimentos y la dieta. En: Nutriología Médica (Editores: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P). Primera Edición. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2006. pp. 469-515.
- Velazco Brito L, González Santiesteban A, Hernández Rodríguez Y, Díaz-Canel Navarro AM. Estado de la morfofunción del intestino delgado en ratas realimentadas tras restricción energético-nutricional. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22:172-85.
- Gámez Fonseca M. Repercusiones del déficit nutricional sobre el funcionamiento del intestino delgado en ratas. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana: 1985.
- National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Publication number 85-23 (revised). NIH National Institutes of Health. Bethesda, Maryland: 1985.
- Lowry OH, Rose Broygh NJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurement with

- the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:67-73.
17. Rodkey FL. Direct spectrophotometric determination of albumin in human serum. *Clin Chem* 1965;11:478-87.
  18. Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075-80.
  19. Rodríguez A. Leucograma. En: *La clínica y el laboratorio*. Décimo octava Edición. Ediciones Médicas SA. Madrid: 1999. pp 20-25.
  20. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. *Manual de Procedimientos Bioestadísticos*. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
  21. Kalm LM, Semba RD. They starved so that others be better fed: Remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment. *J Nutr* 2005;135:1347-52.
  22. Wang Z-M, Pierson Jr RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992;56:19-28.
  23. Wang Z-M, Heshka S, Pierson Jr RN, Heymsfield SB. Systematic organization of body-composition methodology: An overview with emphasis on component-based methods. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:457-65.
  24. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN Jr. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:444-7.
  25. Santana Porbén S. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutrición Clínica [México]* 2003;6:293-311.
  26. Santana Porbén S. Utilidad de algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional del paciente con enfermedad colorrectal. *Nutrición Clínica [México]* 2006;9:5-12.
  27. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Dietet Assoc* 2004; 104:1258-64.
  28. Santana Porbén S. ¿Cómo saber que el paciente quirúrgico está desnutrido? *Nutrición Clínica [México]* 2004; 7:240-50.
  29. Miettinen TA, Kesäniemi YA. Cholesterol absorption: Regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels. *American J Clin Nutr* 1989;49:629-35.
  30. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343(6257):425.
  31. DeBose-Boyd RA. Feedback regulation of cholesterol synthesis: Sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Res* 2008;18:609-21.
  32. Santos JI. Malnutrition, immunocompetence, and the risk of infection. En: *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: 2001. pp 282-306.
  33. Reynolds JD. Peyer's patches and the early development of B lymphocytes. En: *Differentiation of B lymphocytes*. Springer Berlin. Heidelberg: 1987. pp. 43-56.
  34. Golovkina TV, Shlomchik M, Hannum L, Chervonsky A. Organogenic role of B lymphocytes in mucosal immunity. *Science* 1999;286(5446):1965-8.
  35. Hayday A, Theodoridis E, Ramsburg E, Shires J. Intraepithelial lymphocytes: Exploring the Third Way in immunology. *Nature Immunology* 2001; 2:997-1003.

36. Brandtzaeg P. Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation. *Immunol Invest* 2010; 39:303-55.
37. Manhart N, Vierlinger K, Bergmeister H, Boltz-Nitulescu G, Spittler A, Roth E. Influence of short-term protein malnutrition of mice on the phenotype and costimulatory signals of lymphocytes from spleen and Peyer's patches. *Nutrition* 2000;16:197-201.
38. Cunningham-Rundles S. Malnutrition and gut immune function. *Current Opinion Gastroenterol* 1994;10:664-70.
39. McGee DW, McMurray DN. The effect of protein malnutrition on the IgA immune response in mice. *Immunology* 1988;63:25.
40. McGee DW, McMurray DN. Protein malnutrition reduces the IgA immune response to oral antigen by altering B-cell and suppressor T-cell functions. *Immunology* 1988;64:697.
41. Forte WC, Forte AC, Leão RC. Complement system in malnutrition. *Allergologia et Immunopathologia* 1992; 20:157.
42. Walrand S, Chantal Chambon-Savanovitch C, Felgines C, Chassagne J, Raul F, Normand B, *et al.* Aging: A barrier to renutrition? Nutritional and immunologic evidence in rats. *Am J Clin Nutr* 2000;72:816-24.
43. Freitag KA, Saker KE, Thomas E, Kalnitsky J. Acute starvation and subsequent refeeding affect lymphocyte subsets and proliferation in cats. *J Nutr* 2000;130:2444-9.
44. Alemnji GA, Thomas KID, Durosinmi MA, Taiwo O, Fakunle JB. Hematogram and serum iron status of malnourished Nigerian children. *East Afr Med J* 1995; 72: 605-8.
45. Rodríguez Fernández AL, Barreto Penié J, Santana Porbén, Llanes Céspedes R. Evaluación nutricional prequirúrgica de niños atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". *Rev Cubana Pediatr* [on line] 2003;75(3):130-3. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol75\\_3\\_03/ped01303.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol75_3_03/ped01303.htm). ISSN 0034-7531. Fecha de última visita: 13 de Octubre del 2012.