Alteraciones inmunológicas en la desnutrición

DRA. LIANA SCHLESINGER * Y DR. ABRAHAM STEKEL *.

Tanto la experiencia clínica, como la experimental señalan que la desnutrición y la infección se entrelazan íntimamente potenciando sus efectos en forma recíproca (1, 2). Es así como en la desnutrición aumenta la incidencia y gravedad de las infecciones y estas últimas al repetirse agravan la desnutrición, determinándose un círculo difícil de quebrar. Infecciones que son banales en el sujeto eutrófico constituyen, en cambio, un alto riesgo de morir en aquellas zonas en que la desnutrición es prevalente.

Este sinergismo produce los mayores estragos en los primeros años de la vida. En Latino América la mortalidad infantil en muchas regiones es superior a 80 y la mortalidad entre 1 y 4 años de edad es diez a treinta veces mayor que en los países desarrollados (3).

A pesar de la clara interacción entre desnutrición o infección, la primera no aparece lo suficientemente destacada como causa de muerte. En los índices de mortalidad en Chile, por ejemplo, durante 1964 aparecen 4.661 niños fallecidos por diarrea aguda (4), siendo lo probable que la causa subyacente haya sido la desnutrición previa y la diarrea sólo una complicación final. En la experiencia de Monckeberg y cols. la deshidratación grave por diarrea tiene una mortalidad aproximadamente del 30% en niños pequeños desnutridos mientras que sólo alcanza al 6% en el normal (5). Algo semejante ocurre con el sarampión y la tuberculosis (6, 7).

Los mecanismos mediante los cuales la infección agrava la desnutrición son probablemente múltiples y poco conocidos. Muchas infecciones, por ejemplo, determinan anorexia y producen una

alteración metabólica que se manifiesta por un balance nitrogenado negativo. Los mecanismos por los que la desnutrición aumenta la incidencia y gravedad de las infecciones han comenzado a aclararse en los últimos años.

La mayor frecuencia de las infecciones podría ser consecuencia de las malas condiciones socio-económicas y el hacinamiento en que estos sujetos habitan; su mayor severidad, sin embargo está seguramente condicionada por una alteración de los mecanismos defensivos, los cuales analizaremos en detalle en este artículo.

MECANISMOS DEFENSIVOS DEL HUESPED NORMAL

El ser humano normal al ser agredido por un agente infectante responde haciendo uso de sus mecanismos defensivos. Estos mecanismos son básicamente de 2 tipos:

- a) Inespecíficos, entre los cuales se cuentan las barreras epiteliales y mucosas, factores como la lisozima y la properdina, la respuesta inflamatoria y la fagocitosis, y
- b) Específicos: representados por el aparato inmunológico que se encuentra claramente definido y que se caracteriza por responder en forma específica frente a cada agente agresor y por guardar memoria de su respuesta. Al ser estimulado, el aparato inmunológico responde secretando inmunoglobulinas o anticuerpos (respuesta humoral) o mediante la formación de linfocitos pequeños sensibilizados (respuesta celular).

El aparato inmunológico en el ser humano se encuentra representado por 2 órganos centrales,

* Departamento de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Sede Santiago Sur. Universidad de Chile.

* Financiado en parte por Grant N. I. H. HD 3741-12 USA. y por Grant de la Fundación Ford.

Fig. I

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA ONTOGENIA DE LA RESPUESTA INMUNE.*

* Bellanti, J. A. Immunology Saunders, 1971.

el timo y un equivalente no precisado de la Bursa de Fabricius de las aves, y por órganos periféricos constituidos por los ganglios linfáticos el bazo, el apéndice, las amígdalas y las placas de Peyer. Este sistema se origina durante la vida intrauterina por la colonización de los esbozos embrionarios de los órganos centrales por células inmaduras provenientes de la médula ósea que posteriormente dan origen a las células inmunocompetentes que van a poblar los tejidos linfáticos periféricos. Estas células inmunocompetentes se van a ubicar en áreas bien específicas constituyendo las zonas timodependientes (formadas por células T) y las áreas timo independientes (formadas por células B). Las células inmunocompetentes (linfocitos pequeños), ya sean T o B, al entrar en contacto con una sustancia antigénica se transforman en elementos inmaduros, inmunoblastos, que proliferan dando origen ya sea a una célula plasmática que secreta inmunoglobulinas, en el caso de que se esté evocando una respuesta humoral, o a un linfocito pequeño sensibilizado si se trata de un antígeno que induzca una respuesta de tipo celular. (Fig. 1).

La importancia de estas dos poblaciones celu-

lares es enorme y actualmente se describen cuadros de inmunodeficiencias determinadas por ausencia de una o ambas líneas (8). Niños que nacen sin el sistema de células T son incapaces de resistir infecciones producidas por determinados virus (rubeola, vaccinia, sarampión, etc.), ciertas bacterias (*microbacteria tuberculosis*) y algunos hongos (*candida albicans*) (9). Estos sujetos pierden incluso la capacidad de rechazar homotransplantes. Los sujetos que nacen sin el sistema Bursa dependiente hacen infecciones frecuentes a bacterias encapsuladas como neumococo, hemófilus, streptococo, etc. (9).

RESPUESTA INMUNOLOGICA EN LA DESNUTRICION

Mecanismos Inespecíficos

La desnutrición calórico proteica grave altera la integridad tisular de la piel y las mucosas que constituyen la primera barrera defensiva con que cuenta el ser humano frente a la agresión de agentes infectantes. No sólo se altera la permeabilidad

de estas estructuras, sino que se reduce la secreción de las mucosas y algunas de ellas pierden los cilios (ej. mucosa respiratoria) (10).

Se ha descrito también una disminución de la lisosima en estos sujetos. Dawson y Blagg probaron la actividad bactericida de la saliva de niños desnutridos y niños eutróficos contra diversos agentes microbianos y encontraron que la saliva de los primeros casi no poseía actividad antibacteriana en relación a la de los controles sanos (11).

En lo que se refiere a la actividad del complemento, Kumate ha titulado C'1, C'2, C'3 y C'4, encontrando títulos serológicos ligeramente disminuidos (12). Dado a que la disminución de los niveles de complemento es discreta (15 a 20%), se supone que no jugaría un rol patogénico de importancia en la mayor susceptibilidad a las infecciones que presentan estos sujetos.

La reacción inflamatoria puede medirse mediante la técnica de la "ventana cutánea". Este procedimiento permite conocer el tipo de leucocitos y la proporción en que se encuentran presentes durante las diferentes etapas del proceso inflamatorio. Kumate aplicó esta técnica para estudiar la respuesta inflamatoria en sujetos desnutridos. Este autor no observó diferencias significativas con respecto a los controles normales en el porcentaje de neutrófilos que se acumulaban a nivel de la ventana cutánea después de 4-6 horas (12).

La actividad fagocitaria y bactericida de los leucocitos que había sido descrita como alterada

(13), se ha encontrado normal en investigaciones recientes con técnicas más sofisticadas. (14, 15).

Mecanismos Específicos

A.— Respuesta Humoral

Numerosos autores han descrito en niños con Kwashiorkor niveles normales o elevados de inmunoglobulinas séricas (12, 16-20). Se ha observado que los niveles de Ig G son semejantes a los de los controles, pero los títulos de Ig M e Ig A son significativamente mayores. Al recuperarse la desnutrición los niveles de Ig G permanecen estacionarios y los de Ig M e Ig A persisten elevados (Tabla 1). El alza de estas inmunoglobulinas podría deberse a la repetida estimulación antigénica a que se encuentran sometidos estos sujetos.

En el marasmo se ha comunicado que entre los 3 y 6 meses de edad los niveles de Ig G, Ig M e Ig A son significativamente más elevados que en los controles eutróficos. Entre los 7 y 12 meses se eleva especialmente la Ig M y entre los 13 y 30 meses son significativamente mayores los niveles de Ig A (21).

Johansson encontró niveles de Ig D e Ig E elevados en niños etíopes en comparación con niños suecos de edades similares (22).

En lo que se refiere a la formación de anticuerpos específicos, se han adecuado varios estu-

TABLA I(*)

TÍTULOS DE INMUNOGLOBULINAS EN EL CURSO DEL KWASHIORKOR, EXPRESADAS EN MG/100 ml.

Autores		Brown (16)	Kumate (12)	Keet (17)	Watson (18)	Mc. Farlane (19)	Zucker (20)
Ig G	Controles	1.740	1.092	1.212	1.476		1.512
	Kwashiorkor	1.200	971	1.335	1.106	2.312	1.178
	Inicio						
	Kwashiorkor Recuperación		990		1.486	2.183	1.521
Ig A	Controles	90	96	71	99		146
	Kwashiorkor	164	158	152	154	187	216
	Inicio						
	Kwashiorkor Recuperación		135		116	149	218
Ig M	Controles	124	89	150	120		126
	Kwashiorkor	101	126	152	93	126	118
	Inicio						
	Kwashiorkor Recuperación		162		143	142	122

* Zucker, J. M. et Col. Rev. Europ. Etudes Clin et Biol 16: 1043, 1971.

TABLA II(*)

FORMACION DE ANTICUERPOS ESPECIFICOS EN LA DESNUTRICION

Antígeno	Tipo de desnutrición	Respuesta	Autor
Virus Parotiditis	Desnutrición Calórica Proteica	Deprimida	Kumate (12)
Virus Sarampión	Retardo Crecimiento	Normal	Mata. Datos no publicados (23)
Virus Influenza	Desnutrición Calórico Proteica	Deprimida	José, Datos no publicados (23)
Vacuna Antifética	Desnutrición Calórico Proteica	Deprimida	Budiansky et Da Silva (24)
Vacuna Antifética	Kwashiorkor	Normal	Pretorius (25)
Toxoide Diftérico	Kwashiorkor	Deprimida	Olarte (26)
Fiebre Amarilla	Kwashiorkor	Deprimida	Brown-Katz (27)
Virus Polio	Kwashiorkor	Normal	Mc. Farlane (19)

* Modificado Bull. Wld. Hirth. Org. 46: 537, 1972.

TABLA III

RESPUESTA INMUNOLOGICA CELULAR EN LA DESNUTRICION

Tipo de desnutrición	Edades (meses)	Sensibilización con DNCB(1)	Tuberculina (1)	Otros tests cutáneos (1)	Transformación Blástica con PHA	Autor
DCP	3 m-72 m	5/17			↓	Smythe y Col (35)
Kw	6 m-30 m			Candida 3/18 Difteria 4/18	↓	Geffhuysen y Col. (40)
DCP severa	2 m-68 m	0/3	2/17	Candida 0/5		Faldman y Col. (38)
DCP moderada	2 m-68 m	1/3		Candida 2/6		
DCP	12 m-60 m	8/23	9/50	Candida 4/30 Streptokina-sa 5/30 Tricofitina 2/30	↓	Chandra (37)
M y Kw	12 m-60 m	3/15 (2) 7/8 (3)		Candida 2/14		Edelman (39)
M	3 m-18 m	1/9 (4) 3/3 (5)	1/12		N	Schlesinger y Col. (36)

(1) Se expresa como N° de casos con respuesta positiva/N° total de casos.

(2) Primer contacto con el DNCB entre el 1º y 15º día de ingreso.

(3) Primer contacto con el DNCB a los 56 días de ingreso.

(4) Primer contacto con el DNCB entre el 1º y 30º día de ingreso.

(5) Primer contacto con el DNCB después del 30º día de ingreso.

DCP Desnutrición Calórico-Proteica.

Kw Kwashiorkor.

M Marasmo.

dios cuyos resultados son contradictorios (12, 19, 23-27) (Tabla II).

Esto puede deberse a que en estos estudios no siempre se ha definido y estandarizado el antígeno empleado ni la etapa en la cual se ha estudiado

al niño desnutrido. Es interesante la observación de que a pesar de poseer niveles elevados de inmunoglobulinas, los sujetos desnutridos responden en algunos casos formando menor cantidad de anticuerpos frente a estímulos antigénicos específicos.

Fig. 2

RESPUESTA INMUNOLOGICA CELULAR

B.— Respuesta Celular.

Este mecanismo defensivo ha comenzado a estudiarse más recientemente. Lo primero que llamó

la atención fue la alta proporción de reacciones tuberculínicas negativas en sujetos desnutridos con respecto a los controles normales (28-30). Se recordó también que ya en 1937 Vint había descri-

to atrofia del timo en niños que fallecieron con Kwashiorkor, (31) observación que posteriormente fue confirmada por otros autores (32, 33). Se ha observado además en estos niños una mayor frecuencia de infecciones virales como herpes simple y sarampión, enfermedades que se asocian a defectos de la respuesta inmunitaria celular (2, 34).

A la luz de los hechos, muchos investigadores comenzaron a pensar que probablemente la gravedad de las infecciones en los sujetos desnutridos podría explicarse por una alteración de las células T y se dedicaron a investigar el comportamiento de la respuesta inmunológica celular. Algunos de estos estudios se resumen en la Tabla III.

En autopsias practicadas en niños fallecidos por desnutrición severa se ha confirmado una marcada atrofia del sistema timolinfático (31-33). En un reciente artículo de revisión, se citan observaciones no publicadas de Marigó en que se describe depleción parcial o completa de los linfocitos de la zona cortical del timo con aumento de la fibrosis intersticial y relativamente pocos cambios en la médula. En los ganglios linfáticos Marigó observó depleción de las áreas paracorticales que representan las zonas timodependientes (23). Hallazgos similares han sido descritos por Smythe y cols. (35).

Nosotros, que hemos estado estudiando en los últimos años la respuesta inmunitaria celular en la desnutrición marásmica severa (36), hemos comprobado que la mayoría de los lactantes marásmicos son incapaces de sensibilizarse con Dinitroclorobenceno (DNCB). Esta reacción persiste negativa una vez recuperada la desnutrición. Este fenómeno ha sido observado por otros autores (35, 73, 38, 39). Junto a esto se ha encontrado un número significativamente más alto de reacciones cutáneas negativas frente a antígenos que evocan respuesta celular como candidina, difteria, streptoquinasa y tricofitina (35, 37-40).

La capacidad proliferativa de los linfocitos fue estudiada en nuestros pacientes marásmicos, midiendo la capacidad de transformación blástica de los linfocitos *in vitro* estimulados con fitohemaglobulina (P. H. A.) (36). Encontramos valores de transformación normales, hecho que concuerda con las observaciones de López y cols. en animales de experimentación (41). En cambio en el Kwashiorkor la capacidad proliferativa de los linfocitos estaría disminuido (35, 37, 40). Esta discrepancia puede deberse a las diferencias que existen entre Kwashiorkor y Marasmo (42).

De lo anteriormente expuesto se puede concluir que en los sujetos desnutridos existen alteraciones de numerosos mecanismos defensivos. La principal alteración descrita hasta el momento es probablemente la de la respuesta inmunitaria celular, sin embargo, no se ha determinado en que

etapa de esta respuesta se encontraría el defecto.

La existencia de respuesta normal a la P.H.A. en nuestros pacientes parece indicar que a pesar de la severa atrofia del timo, persisten células T con capacidad proliferativa normal en los sujetos marásmicos. Además, los linfocitos de niños desnutridos serían capaces de producir algunos mediadores químicos como lo indica el hecho de que se puede transferir pasivamente a estos sujetos la capacidad de reaccionar a la tuberculina mediante la inyección de linfocitos sensibilizados provenientes de sujetos tuberculosos positivos (43). Este hecho demostraría de paso, la existencia de una respuesta inflamatoria adecuada.

La Figura II representa en forma esquemática la respuesta inmunológica celular. Como se ha dicho, la alteración no se encontraría a nivel de la capacidad proliferativa de los linfocitos ni en la vía eferente del arco inmunológico. Podría postularse, en cambio, que el defecto reside en el transporte de la información antigénica y/o en el proceso de reconocimiento del antígeno. Esto se basa en el hecho de que en nuestro estudio, en aquellos lactantes que fueron incapaces de sensibilizarse inicialmente con DNBCB, este test persistió negativo una vez recuperada la desnutrición, a pesar de la intensa reacción química local observada en el momento de la sensibilización (36). Este fenómeno, también observado por otros autores (38), estaría indicando una falta de memorización de la información.

Se ha sugerido que la depresión de la respuesta inmunitaria celular en el niño desnutrido podría deberse a un aumento de los niveles circulantes de corticoesteroides (35, 37, 41). Esta elevación ha sido comunicada por varios autores, principalmente en pacientes con Kwashiorkor (44, 45). En cambio en pacientes con Marasmo, Ferreyra y cols. han encontrado niveles normales de cortisol circulante (46).

Es indudable que se requiere profundizar las investigaciones sobre los mecanismos inmunológicos que se alteran en la desnutrición. Alteraciones como las descritas en la inmunidad celular no sólo servirían para explicar la severidad de las infecciones en estos sujetos, sino que también tendrían importancia práctica como por ejemplo en programas de vacunación masiva en poblaciones en que la desnutrición es prevalente, ya que estos sujetos podrían sufrir fenómenos de interferencia que no hicieran enteramente efectivas las inmunizaciones.

REFERENCIAS

- 1.— *Serimshaw, N. S., Taylor, C. E. and Gordon, J.* Interactions of nutrition and infection. *Amer. J. Med. Sc.* 237: 367, 1959.

- 2.—*Salomón, J. B., Mata, L. J. and Gordon, J. E.* Malnutrition and the common communicable diseases of childhood in Rural Guatemala. *A. J. P. H.* 58: 505, 1968.
- 3.—*PAHO.* Technical Group on Guidelines for Food Fortification in Latin America and the Caribbean. PAHO Scient. Publ. N° 240, 1972.
- 4.—*Defunciones y Causas de Muerte.* S. N. S. 1964, Santiago-Chile.
- 5.—*Monckeberg, F.* Algunos aspectos de la deshidratación aguda del lactante. *Gazeta Sanitaria* 20: 1, 1965.
- 6.—*Health Conditions in the Americas, 1961-1962.* PAHO Scient. Publ. N° 104.
- 7.—*Brown, R. E.* Pediatric post mortem survey in Uganda. *Trop. Geogr. Med.* 17: 289, 1965.
- 8.—*Bergsma, D. and Good, R. A.* Immunologic Deficiency Diseases in Man, Birth Defects Original Article Series. Vol. IV, N° 1, 1968.
- 9.—*Good, R. A. et al.* In: S. Mund, ed, *Infections agents and host reactions.* Saunders, Philadelphia, 1970.
- 10.—*Scrimshaw, N. S.* Protein deficiency and infective diseases. In Munro, H. N. and Allison, J. B. eds. *Mammalian Protein Metabolism.* Vol. II Academic Press, 1964.
- 11.—*Dawson, C. E. and Blagg, W.* Further studies on effect of human saliva on cholera vibrio in vitro. *J. Dent. Res.* 29: 240, 1950.
- 12.—*Kumate, J.* Desnutrición e inmunología. En Ramos Galván, R. *Desnutrición en el niño*, pp. 121. Impresiones Modernas, México, 1969.
- 13.—*Trowell, H. C., Davies, J. N. P. and Dean, R. F. A.* "Kwashiorkor". Edward Arnold, London, 1954.
- 14.—*Hernández, J. F., Vázquez, A. V. y Kumate, J.* Actividad fagocitaria y estado nutricional. Metabolismo y acción bactericida. XIX Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica. A. C., 1969. México, D. F.
- 15.—*Altay, C., Say, B., Dogramaci, N. and Burgol, A.* Nitroblue tetrazolium test in children with malnutrition. *J. of Ped.* 81: 392, 1972.
- 16.—*Brown, R. E. and Katz, M.* Antigenic stimulation in undernourished children *E. Afr. Med. J.* 42: 221, 1965.
- 17.—*Kect, M. P. and Thoin, H.* Serum immunoglobulin in Kwashiorkor. *Arch. Dis. Childh.* 44: 600, 1969.
- 18.—*Watson, C. E. and Freymann, C.* Immunoglobulin in protein-calorie-malnutrition. *Arch. Dis Childh.* 45: 282, 1970.
- 19.—*Mc. Farlane, R. S., Cooke, A., Louge, O., Onabamiro, M. O. and Houba, J. E.* Immunoglobulins, transferrin, caeruloplasmin and heterophile antibodies in Kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 22: 61, 1970.
- 20.—*Zucker, J. J., Malenga, P., Masseyeff, R., Tchernia, R. et Sage, P.* Evolution des Ig sérique au cours du Kwashiorkor. *Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol.* 1043, 1971.
- 21.—*Najjar, S. S., Stephan, M. and Asfour, R. Y.* Serum levels of immunoglobulins in marasmic infants. *Arch. Dis. Childh.* 44: 120, 1969.
- 22.—*Johansson, S. G. O., Methin, T., and Vahlquist, B.* Immunoglobulin levels in Ethiopian pre-school children with special reference to high concentration of immunoglobulin. *E. Lancet* 1: 1118, 1968.
- 23.—*A Survey of nutritional-immunological interactions.* Bull. Wld. Hlth. Org. 46: 537, 1972.
- 24.—*Budiansky, E. et da Silva, N.* Formação de anticorpos na distrofia pluricausal hidropogénica Hospital (Rio de Janeiro) 52: 251, 1957.
- 25.—*Pretorius, P. J. and Villiers, L. S.* Antibody response in children with protein malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.* 10: 379, 1962.
- 26.—*Olarte, J., Cravioto, J. y Campos, B.* Inmunidad en el niño desnutrido. I Producción de antitoxina diftérica. *Bol. Med. Hosp. Inf. (Mex)* 13: 467, 1956.
- 27.—*Brown, R. E. and Katz, M.* Failure of antibody production to yellow fever in children with Kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 18: 125, 1966.
- 28.—*Harland, P. S. E. G.* Tuberculin reactions in malnourished children. *Lancet* 2: 719, 1965.
- 29.—*Lloyd, A. F. C.* Tuberculin test in children with malnutrition. *Brit. Med. J.* 3: 529, 1968.
- 30.—*Hurtado, R.* Alteración de la inmunidad celular en la desnutrición marásmica medida a través de la conversión tuberculínica. *Rev. Chil. Ped.* 41: 997, 1970.
- 31.—*Vint, F. W.* Post mortem findings in the natives of Kenya. *E. Afr. Med. J.* 13: 332, 1937.

- 32.—Watts, T. Thymus weights in malnourished children. *J. Trop. Pediat.* 15: 155, 1969.
- 33.—Chuaqui, B., Taucher, E., Pinto, C., Solimano, G. Desnutrición calórico-proteica en lactantes. Análisis de pesos de órganos y caracteres histológicos. *Pediatría* 14: 127, 1971.
- 34.—Becker, W. B., Kipps, A. and Mc. Kenzie, D. Disseminated herpes simplex virus infection. *Amer. J. Dis. Childh.* 115: 1, 1968.
- 35.—Smythe, P. M., Schonland, M., Brereton-Stiles, G. G., Coovadia, H. M., Grace, H. J., Loening, W. E. K., Majumdar, A., Parent, M. A., Vos, G. H. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet.* 2: 939, 1971.
- 36.—Schlesinger, L., Stekel, A. Impaired cellular immunity in marasmic infants, *Am. y Clin. Nutr.* En prensa.
- 37.—Chandra, R. K. Immunocompetence in undernutrition. *J. Pediat.* 81: 1194, 1972.
- 38.—Feldman, G. and Gianantonio, C. A. Aspectos inmunológicos de la desnutrición en el niño. *Medicina* 32: 1, 1972.
- 39.—Edelman, R., Suskind, R., Olson, R. E. and Sircin, S. Mechanisms of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with protein-calorie malnutrition. *Lancet.* 1: 516, 1973.
- 40.—Geefhuysen, J., Rosen, E. V., Katz, J., Ipp, T., and Metz, J. Impaired cellular immunity in Kwashiorkor with improvement after therapy. *Br. Med. J.* 4: 527, 1971.
- 41.—López, V., Davis, S. D., and Smith, N. J. Studies in Infantile Marasmus. IV Impairment of immunologic responses in the marasmic pig. *Pediatric Res.* 6: 779, 1972.
- 42.—Monckeberg, F. Adaptation to chronic calorie and protein restriction in infants. In Mc. Cance, R. A. and Widdowson, E. M. eds. *Calorie deficiencies and protein deficiencies.* J. & A. Churchill Ltd.
- 43.—Brown, R. E. and Katz, M. Passive transfer of delayed hypersensitivity reaction to tuberculin in children with protein-calorie malnutrition. *J. Pediat.* 70: 126, 1967.
- 44.—Alleyne, G. A. O. and Young, V. H. Adrenocortical function in children with severe protein-calorie malnutrition. *Clin. Sci.* 33: 189, 1967.
- 45.—Rao, K. S. J., Srikantia, S. G. and Gopalan, C. Plasma cortisol levels in protein-calorie malnutrition. *Arch. Dis. Childh.* 43: 365, 1968.
- 46.—Ferreira, E., Rivarola, A., and Beas, F. Adrenocortical reserve in infants with marasmic malnutrition. Comunicación personal.