

Instituto de Gastroenterología

Estado inmunológico en niños con diarrea crónica inespecífica

Immune status in children with chronic nonspecific diarrhea

Deyanira La Rosa Hernández^I, Elsa García Bacallao^{II}, Héctor Vega-Sánchez^{III}, Sacha Lazo-del Vallín^{IV}, Ángela Elvires Gutiérrez^V, María Del Pilar Escobar Capote^{VI}, Niurka Sánchez-Castañeda^{VII}, Soamy Montesinos Goicolea^{VIII}, Emigdio León Toirac^{IX}, Enrique J Gómez Cabeza^X

^IEspecialista Inmunología Clínica. Instructor. e-mail: deyani@infomed.sld.cu

^{II}MSc. Especialista Gastroenterología. Auxiliar. e-mail: hvega@infomed.sld.cu

^{III}Especialista Bioquímica clínica. Investigador Auxiliar.

^{IV}Especialista Imagenología. Investigador Agregado.

^VEspecialista Imagenología. Investigador Agregado.

^{VI}Especialista Gastroenterología. Investigador Agregado.

^{VII}MSc. Especialista Inmunología Clínica. Auxiliar.

^{VIII}Especialista Inmunología Clínica. e-mail: soamy@infomed.sld.cu

^{IX}Especialista Inmunología Clínica. Asistente.

^XEspecialista Medicina General Integral. Instructor. e-mail: egomez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la diarrea crónica inespecífica (DCI) en la infancia constituye motivo frecuente de consulta, no se ha podido determinar aún el origen de este padecimiento, se invocan varias teorías que tratan de explicar su fisiopatología sobre la base de trastornos inmunológicos asociados.

Objetivo: caracterizar el estado inmunológico de niños con DCI.

Materiales y Método: se realizó un estudio descriptivo transversal a 36 niños menores de 6 años con diagnóstico de diarrea crónica inespecífica, atendidos en el Instituto de Gastroenterología en el período comprendido de marzo a diciembre del 2012. A todos se les realizó determinación de hemoglobina, hierro sérico, dosificación de inmunoglobulinas totales y ultrasonido de timo. Para el análisis

estadístico se emplearon pruebas paramétricas y las diferencias se consideraron significativas con $p < 0,05$.

Resultados: el abandono de la lactancia materna exclusiva antes de los 6 meses y los niveles séricos bajos de Inmunoglobulina A (IgA) tuvieron una elevada frecuencia. No se demostró asociación entre duración de la lactancia materna exclusiva recibida, área tímica y niveles séricos de IgA.

Conclusiones: la mayoría de los niños con diarrea crónica inespecífica tienen compromiso de su estado inmunológico. Los principales trastornos inmunológicos presentes son la hipoplasia tímica y los niveles séricos bajos de IgA.

Palabras clave: diarrea crónica inespecífica, hipoplasia tímica, déficit IgA.

ABSTRACT

Introduction: chronic nonspecific diarrhea (CID) in childhood is frequent complaint, has not yet been able to determine the origin of this disease, and is invoked several theories that attempt to explain its pathophysiology based on associated immunological disorders.

Objective: to characterize the immune status of children with DCI.

Materials and Methods: we carried out a cross-sectional study of 36 children less than 6 years diagnosed with chronic nonspecific diarrhea treated at the Institute of Gastroenterology in the period March to December 2012. All patients underwent complete blood count, determination of serum iron, total immunoglobulin dose and thymus's ultrasound. For statistical analysis, parametric tests were used and differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results: the abandonment of exclusive breastfeeding before 6 months and low serum immunoglobulin A (IgA) levels had a high frequency in our study. No association was found between cessation of breastfeeding before 6 months, thymic hypoplasia and low serum IgA levels.

Conclusions: most children with chronic nonspecific diarrhea have compromised their immune status. The main immune disorders are the thymic hypoplasia and low serum IgA levels.

Key words: Chronic nonspecific diarrhea, thymic hypoplasia, IgA deficiency.

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica inespecífica (DCI) se presenta con frecuencia en la práctica pediátrica.¹ Los pacientes con estos trastornos constituyen un reto para el médico general integral (MGI), el pediatra y el gastroenterólogo, por su elevada prevalencia y desconocimiento de su etiopatogenia.

Los primeros reportes de esta entidad datan del 1966 por Davidson y Wasserman,² quienes relacionaron su aparición con esquemas dietéticos inadecuados. La causa de esta enfermedad no se conoce aún.²⁻³

Estudios realizados en Cuba demostraron que los niños con DCI tenían un consumo deficiente de frutas y vegetales.³ La deficiencia de vitaminas y oligoelementos suprime las funciones inmunitarias innatas y adaptativas del sistema gastrointestinal que garantizan la tolerancia a los microorganismos comensales y el reconocimiento de patógenos como enlace con el sistema inmunitario adaptativo.³⁻⁴

Antioxidantes y oligoelementos como (vitaminas C y E, selenio, cobre y zinc) mejoran la función inmunológica de las células epiteliales intestinales impidiendo la entrada y colonización de patógenos virales (rotavirus).⁵⁻⁶ Estos gérmenes causan enfermedad diarreica en niños menores de 5 años.⁵⁻⁷

Se ha confirmado que el déficit de oligoelementos como el zinc y la Vitamina A genera atrofia tímica.⁷⁻⁸ La involución tímica disminuye la producción de hormonas tímicas esenciales en la ontogenia y maduración de los linfocitos T, lo cual conduce al deterioro de la inmunidad celular con la consecuente predisposición a enfermedades causadas por patógenos intracelulares.⁸⁻⁹ Un adecuado aporte de micronutrientes y oligoelementos garantiza el desarrollo del sistema inmunitario mucosal y, por tanto, del sistema inmunitario como un todo, previniendo el asentamiento de patógenos intestinales. La integridad del sistema inmune y su activación comienza a considerarse hoy día un elemento de relevancia en la patogenia de las diarreas crónicas inespecíficas.^{3,7-9}

OBJETIVO

Evaluar el comportamiento de variables inmunológicas de niños con diarreas crónicas inespecíficas atendidos en el Instituto de Gastroenterología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en niños menores de 6 años con diagnóstico de diarrea crónica inespecífica, atendidos en el Instituto de Gastroenterología, en el período comprendido de marzo a diciembre 2012. Se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión

- Conformidad por escrito por participar en la investigación (padre o tutor).
- Tener 6 años o menos de edad.
- Diagnóstico de DCI

Criterios de Exclusión

- Negativa para participar en la investigación.
- Enfermedad inmunosupresora subyacente, incluyendo el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Presentar alguna enfermedad crónica descompensada en el momento de la extracción de sangre, excepto la diarrea.

- Sepsis a cualquier nivel en el momento de la extracción de sangre o en los 15 días previos.
- Estar bajo tratamiento inmunosupresor (por más de 14 días) u otro tipo de medicamento que modifique el estado inmunológico, excluyendo los esteroides tópicos o por inhalación.
- Haber recibido inmunoglobulinas u otros derivados de la sangre en los 3 meses precedentes al estudio.

El estudio quedó conformado por 36 pacientes a los que se les aplicó cuestionario, previo consentimiento informado y se exploraron variables como edad, sexo, lactancia materna exclusiva y, si la recibieron, su duración mayor o menor de 6 meses; además se les realizó determinación de hemoglobina, hierro sérico, dosificación de inmunoglobulinas totales y ultrasonido de timo.

En la interpretación de los resultados hematológicos se utilizaron los valores de referencia para el contador electrónico de complejo hematológico.

Hemoglobina total: 11.5-12.5 g/d se consideró anemia cuando las cifras de hemoglobina estuvieron por debajo del límite inferior.

Hierro sérico: 10.7-26.9 $\mu\text{mol/L}$. Los valores por debajo del límite inferior se consideraron bajos.

La cuantificación de Inmunoglobulinas totales se realizó mediante método turbidimétrico cuyos valores de referencia son los siguientes:

IgG 3.70-14 g/L

IgA 0.50-2.3 g/L

IgM 0.30-1.70 g/L

Las cifras por debajo del límite inferior se consideraron como niveles séricos bajos.

La ultrasonografía de timo se realizó con un equipo móvil de tiempo real Aloka SSD 4000, con transductor pediátrico lineal de 5 MHz de superficie plana. Se utilizó la imagen longitudinal de la ecografía paraesternal de ambos lóbulos y se calculó el área de tejido tímico. Las categorías utilizadas fueron: ¹⁰

Deficiente severo (menor 700 mm^2).

Deficiente moderado (700 mm^2 - 1 000 mm^2).

Normal (mayor de 1 000 mm^2).

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Se calcularon las medias geométricas del área tímica y los valores de inmunoglobulinas. La comparación entre las medias de los grupos se realizó mediante la prueba t de Student de una sola cola. Se consideró un error de primer tipo $\alpha=0,05$. La presentación de los resultados se realizó en forma de gráficos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La población de estudio en su totalidad quedó conformada por niños de 3 años y menos con predominio del sexo masculino. (Figura 1). Investigaciones previas realizadas en Cuba han demostrado que la mayor incidencia de DCI se detecta en este rango de edad.³ La relativa inmadurez del sistema inmunitario mucosal en esta etapa de la vida influye en el desarrollo de la microbiota comensal y en la predisposición a las enfermedades diarreicas.¹¹⁻¹³

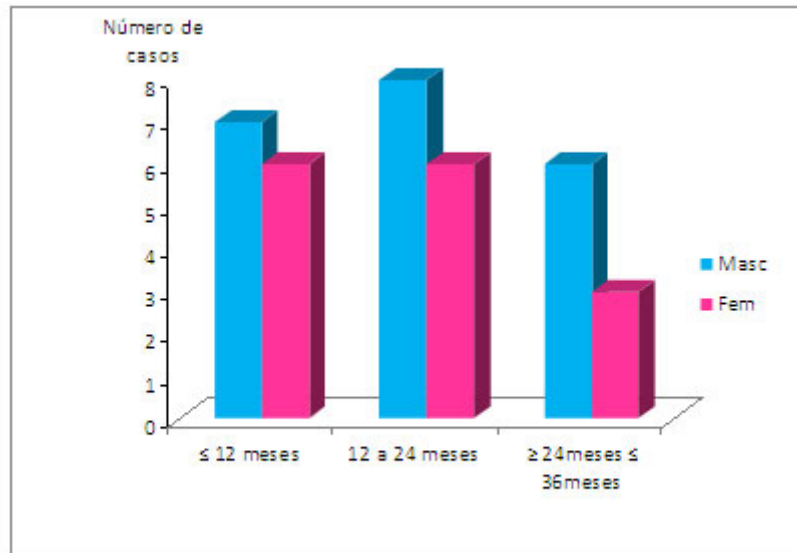


Figura 1. Características demográficas de niños con DCI.

La anemia estuvo presente en más de la tercera parte de los pacientes para un total de 14 niños, todos acompañados de bajos niveles de hierro (Fe) sérico. De los 22 niños restantes sin anemia, 24% presentó niveles bajos de hierro sérico (Fe). (Figura 2). Estos resultados se corresponden con investigaciones realizadas en preescolares cubanos donde se determinó que el origen de este padecimiento se debía al bajo consumo de alimentos portadores de hierro hem y no hem en estas edades.¹⁴

El incremento en la fortificación de alimentos y la orientación nutricional de los padres serían estrategias de intervención a evaluar para mejorar estas carencias nutricionales. Reportes internacionales permiten considerar el déficit de hierro como una de las primeras causas de anemia en preescolares.¹⁵⁻¹⁶ Los esquemas dietéticos inadecuados en edades tempranas de la vida causan carencias nutricionales que inciden sobre los valores de hemoglobina.¹⁶ Este puede ser el origen de los resultados obtenidos.

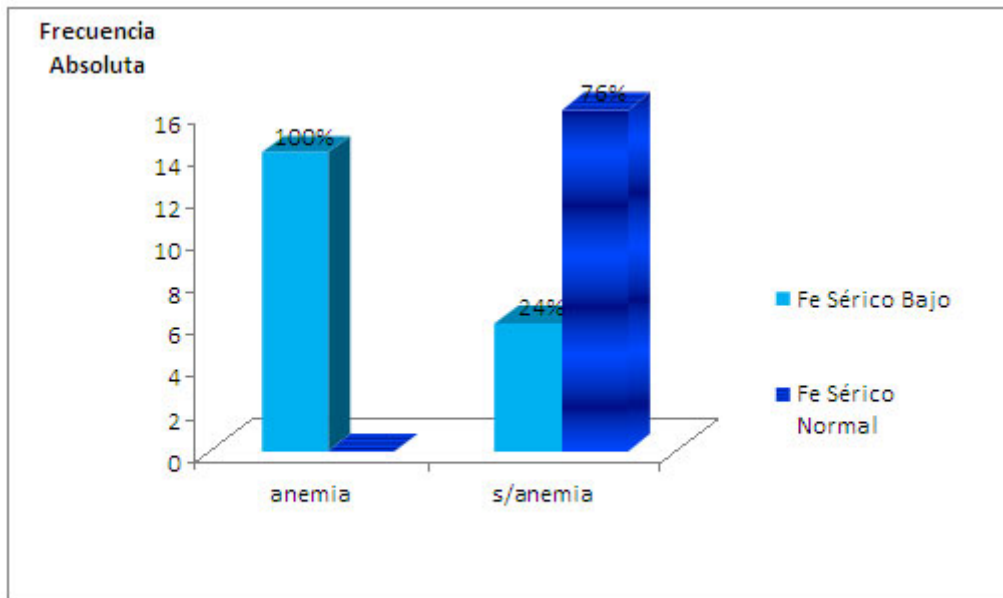


Figura 2. Distribución de frecuencia de anemia y hierro sérico en niños con DCI.

La categoría tamaño tímico normal correspondiente al área tímica superior a los 1000 mm², fue la de mayor frecuencia, para un total de 22 niños que representa 62,0 %, la hipoplasia tímica estuvo presente en 38,0% restante, sin diferencia en número absoluto entre las categorías moderada o severa. (Figura 3). El 100% de los niños recibió lactancia materna. Las medias del área tímica de los niños que lactaron de manera exclusiva por períodos mayores o iguales a 6 meses fueron discretamente superiores a las de aquellos que lo hicieron por períodos más cortos, aunque no se comprobó asociación entre área tímica y duración de la lactancia materna exclusiva recibida ($p= 0.634$). (Figura 4). Estos resultados apoyan estudios realizados en Europa y África que demuestran el efecto de la lactancia materna sobre el tamaño tímico¹⁷⁻¹⁸ y la tendencia al incremento de las medias del área tímica en relación con la duración de la lactancia materna exclusiva recibida demuestra que la leche humana es un potente inductor de maduración inmunológica.¹⁹

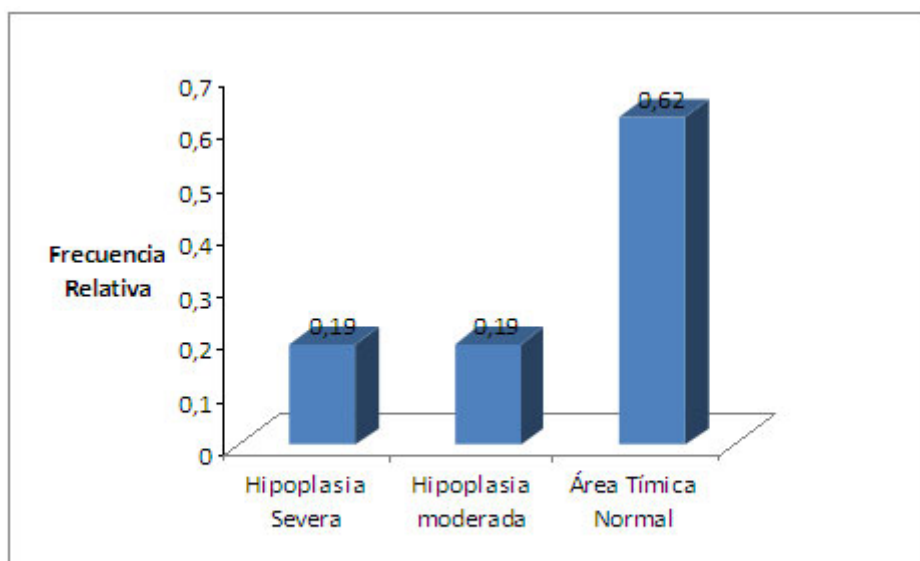


Figura 3. Distribución de frecuencia relativa de tamaño tímico en niños con DCI.

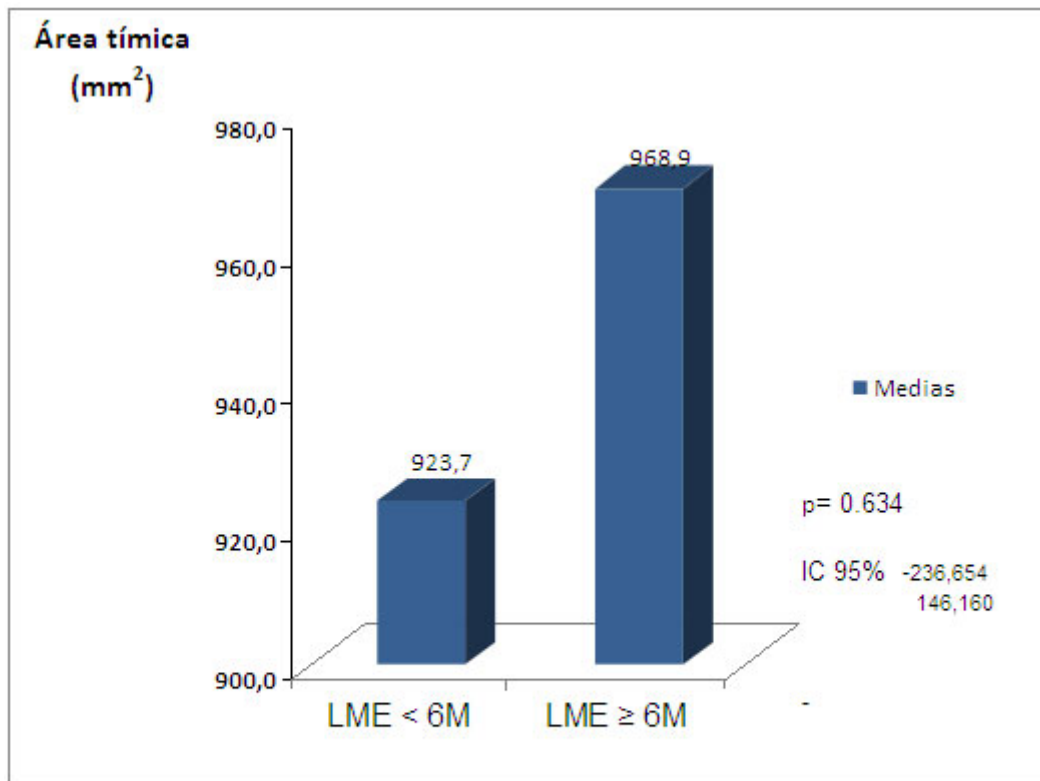


Figura 4. Distribución de medias de área tímica según duración de la lactancia materna exclusiva.

Leyenda: $p < 0.05$

IC 95%: Intervalos de confianza a 95% para la diferencia de medias.

No se constató hipogammaglobulinemia, todos los niños presentaron concentraciones de Inmunoglobulina sérica total G (IgG) por encima del límite inferior de referencia. Las concentraciones de inmunoglobulina M (IgM) tuvieron una media en el rango de referencia y solo un caso presentó valores por debajo del límite inferior. No se demostró incidencia de Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia en estos niños. Esta entidad es frecuente en niños menores de 2 años luego del abandono de la lactancia materna y se acompaña fundamentalmente de déficit de IgG que en ocasiones puede asociarse a niveles séricos bajos de IgM.¹⁹⁻²⁰ Siendo considerado este padecimiento expresión de inmadurez del sistema inmunitario.²⁰ A diferencia del comportamiento para IgG e IgM los niveles séricos bajos de Inmunoglobulina A (IgA) tuvieron una elevada frecuencia en la investigación, para 69,4%. La inmunoglobulina A es esencial en la integridad del sistema inmunitario mucosal, sus bajas concentraciones constituyen también expresión de inmadurez inmunitaria.¹⁹ La lactancia materna es reconocida como el mejor inductor de maduración inmunológica de la etapa postnatal; en Cuba la mayoría de los niños recibe este beneficio pero difieren en el patrón y duración de lactancia materna recibida.²¹ La leche humana no solo provee los efectores de la respuesta inmunológica transfiriendo al niño inmunidad pasiva que lo protegerá mientras lacte, sino además brinda precursores, probióticos y factores de crecimiento que permiten la maduración y desarrollo de células, órganos y tejidos del sistema inmunitario. La madurez e integridad del sistema inmunitario mucosal es uno de los factores fundamentales en la síntesis de IgA secretora, las bajas concentraciones de IgA sérica permiten inferir el comportamiento de la IgA secretora aunque para lograr mayor precisión se recomienda la determinación específica de la misma.¹⁹ Al compararse las medias de concentración de IgA sérica de acuerdo con la duración de la lactancia materna exclusiva recibida, no se constató diferencias. (Figura 5). De acuerdo con estos resultados la duración de la

lactancia materna no influyó en las concentraciones de IgA sérica total. La composición de la leche humana y su efecto inductor sobre la síntesis de inmunoglobulinas garantizan altas concentraciones de IgA secretora que protegen al infante de la invasión intestinal de microorganismos patógenos.²¹⁻²² En los niños estudiados la diarrea crónica es expresión del compromiso funcional de las estructuras del sistema gastrointestinal y, por ende, del sistema inmunitario mucosal, las bajas concentraciones de inmunoglobulina A pueden ser manifestaciones del daño a este nivel, por lo que no se puede establecer una relación directa entre la duración de la lactancia materna exclusiva y las concentraciones de IgA sérica sin tener en cuenta la integridad del sistema gastrointestinal que en estos niños está comprometida.

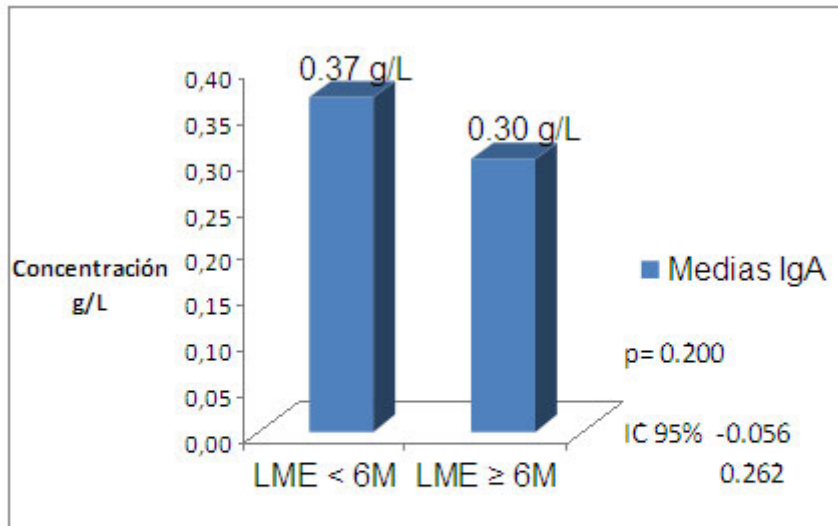


Figura 5. Distribución de medias de niveles séricos de IgA según duración de la lactancia materna exclusiva.

Leyenda: $p < 0.05$

IC 95%: Intervalos de confianza al 95% para la diferencia de medias.

CONCLUSIONES

La mayoría de los niños con diarrea crónica inespecífica tiene compromiso de su estado inmunológico. Los principales trastornos inmunológicos presentes son la hipoplasia tímica y los niveles séricos bajos de IgA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kent AJ, Banks MR. Pharmacological management of diarrhea Gastroenterol Clin North Am. 2010; 39(3):495-507.
2. Davidson M, Wasserman R. The irritable colon of childhood (chronic nonspecific diarrhea syndrome). J Pediatr. 1966; 69: 1027-38.
3. Díaz T, Sánchez Y, Fragoso T, Cardona M, Díaz JR. Evaluación nutricional del niño con diarrea funcional. Rev Cubana Pediatr. 2007; 79 (4).

4. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301-23.
5. Moon SS, Wang Y, Shane AL. Inhibitory Effect of Breast Milk on Infectivity of Live Oral Rotavirus Vaccines *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 5: 115-23.
6. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews Immunology* 2010;10:131-144.
7. Mingcan Yu, Deepak Tomar, Sergey Pryshchep. Regulation of T cell receptor signaling by activation-induced zinc influx. *J Exp Med.* 2011 April 11; 208(4): 775785.
8. Prasad As. Zinc: papel en la inmunidad, el estrés oxidativo y la inflamación crónica. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12 (6): 646-52.
9. Savino W, Dardenne M. Los desequilibrios nutricionales y las Infecciones afectan El Timo: Consecuencias en las Células T mediada Por la Respuesta inmune. *Proc Soc Nutr.* 2010; 69 (4):636-43.
10. Christian LC, Rabassa JP, Romero JS. Evaluación sonográfica del timo en niños sanos. Estudio preliminar. *Rev Cubana de Pediatría.* 2004; 73 (3):1-7.
11. Trosvik P, Stenseth NC, Rudi K. Convergent temporal dynamics of the human infant gut microbiota. *ISME J.* 2010 Feb; 4:151-8.
12. Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A, Böttcher MF. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2009 Dec; 39:1842-5.
13. Dong P, Yang Y, Wang WP. The role of intestinal bifidobacteria on immune system development in young rats. *Early* 2010 Jan; 86:51-8.
14. Rebozo Pérez J, Cabrera Núñez E, Rodríguez G, Jiménez Acosta S. Anemia por deficiencia de hierro en niños de 6 a 24 meses y de 6 a 12 años de edad. *Rev Cubana Salud Pública [revista en la Internet].* 2005 Dic [citado 2013 Jun 24]; 31(4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400007&lng=es
15. Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cook JD, Lacher DA, Beard JL, Lynch SR, Grummer-Strawn LM. Assessment of iron deficiency in US preschool children and nonpregnant females of childbearing age: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1334-42.
16. Grant FK, Martorell R, Flores-Ayala R, Cole CR, Ruth LJ, Ramakrishnan U, Suchdev PS. Comparison of indicators of iron deficiency in Kenyan children. *Am J Clin Nutr.* 2012 May;95(5):1231-7.
17. Varga I, Toth F, Uhrinova A, Association among size of thymus, anthropometric dimensions and number of lymphocytes in peripheral blood in newborns from Slovakia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009 Sep; 153:229-34
18. T Ngom, Andrew C Collinson, Jeffrey Pido-Lopez, Sian M Henson, Andrew M. Improved thymic function in exclusively breastfed infants is associated with higher

interleukin 7 concentrations in their mothers' breast milk. American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 80: 722-728.

19. Cipe FE, Dođu F, Gülođlu D, Aytakin C, Polat M, Biyikli Z, İkinciođullari A. B-cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency, and selective IgM deficiency. J Invest Allergol Clin Immunol. 2013; 23(2): 94-100.

20. Artac H, Kara R, Gokturk B, Reisli I. Reduced CD19 expression and decreased memory B cell numbers in transient hypogammaglobulinemia of infancy. Clin Exp Med. 2012 Jul 21.

21. La Rosa D, Gómez EJ. Impacto de la lactancia materna en la vacunación infantil. Rev Cubana Pediatr. 2013; 85 (1).

22. La Rosa D, Montesinos S, Bezos L, Gómez E, Valmaseda T, Alerm A, *et al.* Lactancia materna y respuesta humoral contra vacunas de toxoide tetánico y diftérico en niños de 2 años. VacciMonitor. 2011; 20 (3): 9-13.

Revisado: 23 de mayo de 2013.

Aprobado 3 de julio de 2013.