

INSTITUTO DE CIENCIAS BASICAS "VICTORIA DE GIRON". ISCM-HABANA

## **Indicadores proteicos del estado nutricional. Utilidad de los niveles plasmáticos de transferrina, prealbúmina transportadora de retinol en el estudio de la desnutrición proteico-calórica.**

### Revisión bibliográfica

Por los Dres.:

ANDRES PEREZ DIAZ\*, AGUSTIN VICEDO T\*\*, ROLANDO HERNANDEZ\*\*\*,  
GUSTAVO ATENCIO\*\*\*\* y SIMON SIERRA\*\*\*\*\*

Pérez Díaz, A. y otros. *Indicadores proteicos del estado nutricional. Utilidad de los niveles plasmáticos de transferrina, prealbúmina transportadora de retinol en el estudio de la desnutrición proteico-calórica. Revisión bibliográfica.* Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

Se realiza una revisión actualizada del empleo de algunos indicadores proteínicos para la evaluación del estado de nutrición, haciéndose además consideraciones teóricas acerca de los fundamentos de su aplicación. Se subraya el valor pronóstico de la transferrina sérica en el kwashiorkor y la utilidad que tienen el empleo de la ceruloplasmina, la prealbúmina y la proteína transportadora de retinol en la detección de distintas formas de desnutrición proteico-energética. Se concluye que la utilización de uno u otro indicador depende de diversos factores entre los que se encuentran, además de la precisión del indicador y de la técnica empleada, las diferencias en las condiciones ecológicas y de la distribución y magnitud de la desnutrición en cada país.

Actualmente es amplio el campo explorado en cuanto a alteraciones bioquímicas que pueden reflejar el estado de nutrición del organismo y sus posibles aplicaciones en el diagnóstico y el

pronóstico de la desnutrición proteico-calórica en todas sus gamas.<sup>1,2</sup> No obstante ninguno de los tests bioquímicos se ha demostrado que satisfaga las aspiraciones de los investigadores de contar con un medio que en todos los casos sea capaz de detectar con suficiente precocidad los estados marginales de desnutrición, o que sea un índice seguro para suponer la evolución ulterior del sujeto afectado. Ni siquiera existe acuerdo en cuanto a la función o al va-

\* Especialista de I grado y profesor auxiliar de bioquímica.

\*\* Especialista de I grado y jefe del departamento de bioquímica.

\*\*\* Profesor asistente de bioquímica.

\*\*\*\* Instructor graduado de bioquímica.

\*\*\*\*\* Residente de bioquímica.

lor relativo que cada una de estas pruebas pueden ofrecer.

Este trabajo se ocupa de revisar solamente lo concerniente a aquellas pruebas bioquímicas más significativas que tienen que ver con el estudio de proteínas plasmáticas específicas que no sean la albúmina sérica.

### Antecedentes

Las dos proteínas plasmáticas que han sido más valoradas como índice de desnutrición, aparte de la seroalbúmina, han sido sin lugar a dudas: la transferrina, la prealbúmina transportadora de tiroxina y la proteína transportadora de retinol.

La transferrina es una betaglobulina, de peso molecular 85 000 que es capaz de combinarse al hierro, al cobre y al zinc.

Ella constituye un 3% de las proteínas plasmáticas. La transferrina enlaza dos átomos de hierro por molécula. Al nivel normal de hierro plasmático la transferrina se encuentra saturada con hierro en el 30%.<sup>3</sup> *Shade y Caroline*<sup>4</sup> descubrieron en 1946 que en el plasma, tal como se conocía para la clara de huevo, existe una proteína que capta hierro, la cual localizaron en una de las fracciones separadas por etanol.

La composición aminoacídica de la transferrina se determinó por *Parker y Bearn*<sup>5</sup> en 1962, ellos no detectaron variaciones importantes entre los 14 tipos de transferrina que se distinguen por electroforesis vertical en gel de almidón.<sup>3</sup> La capacidad total de captación de hierro por el plasma humano en sujetos normales arrojó una media de 333 ug/dl, usando la técnica de separar el exceso de hierro añadido al suero con una resina,<sup>6</sup> y de 359 ug/dl, aceptablemente similar, por el método del punto de saturación.<sup>7</sup> Las cifras de transferrina en niños normales suelen ser mayores de 1 mg/ml de suero<sup>8,9</sup> y hasta por encima de 2 mg/ml.<sup>10</sup>

*Ingbar* comprobó en 1958, que una proteína que se movía más rápido que la albúmina hacia el ánodo durante la electroforesis en veronal, se unía a la tiroxina y la denominó prealbúmina transportadora de tiroxina.<sup>11</sup> Estudios posteriores demostraron que no se trataba de un artefacto,<sup>12,13</sup> y fue aislada y purificada en 1965 por *Oppenheimer et al*,<sup>14</sup> quienes le determinaron un peso molecular de 73 000 y le señalaron un elevado contenido de triptófano.

La concentración de prealbúmina es de 26,3 mg/dl en adultos varones y 23,8 en mujeres según *Smith y Goodman*.<sup>15</sup>

*Ingembleek et al* consideran normal una cifra de  $22 \pm 3$  mg/dl en niños.<sup>16</sup>

Años después de su descubrimiento se comenzó a conocer la función de la prealbúmina en relación con el transporte de la vitamina A en plasma. En 1968 *Masamitsu Kanai y otros*<sup>17</sup> demostraron que el retinol circula en el plasma unido a una proteína específica, con movilidad de alfa 1 globulina, peso molecular de 21-22 000 y que contiene un retinol por molécula.

Es una proteína con un gran contenido de aminoácidos aromáticos, contando con 8 residuos de tirosina por molécula y 4 de triptófano y también contiene unos 10 a 11 residuos de fenilalanina por molécula. El caso es que esta proteína, denominada proteína transportadora de retinol, circula en el plasma en forma de un complejo junto con la prealbúmina transportadora de tiroxina. Estudios por ultracentrifugación analítica<sup>18</sup> establecieron la formación de un complejo 1:1 molar entre las dos proteínas.

*Peterson* en 1971<sup>19</sup> confirmó la formación del complejo, con un peso molecular de 85 000 correspondiendo 64 000 a la prealbúmina y 21 000 a la proteína transportadora de retinol (RBP). En este trabajo se informa como normal una concentración de 4,6 mg/dl para la RBP.

## Transferrina y desnutrición

Ya en 1949 *Cartwright y Wintrobe*<sup>7</sup> estudiaron la capacidad de captación de hierro del suero en 30 sujetos normales y en 13 pacientes con infección crónica encontrándola disminuida en éstos.

Con respecto a estudios en relación directa con el estado nutricional, *Lahey y colaboradores*<sup>20</sup> en 1958 estudiaron la capacidad de captación de hierro en 10 niños que presentaron kwashiorkor entre 11 meses y 11 años de edad, en Guatemala, el valor medio fue mucho menor que el de adultos normales e inclusive en 4 ocasiones la captación de hierro no saturada fue 0, lo cual es muy raro.

En Kenya, *Kondy y colaboradores*<sup>21</sup> en 1963 informan en 47 niños que ingresaron al hospital por marasmo, kwashiorkor o marasmo-kwashiorkor una capacidad de captación de hierro baja al ingreso, que aumentó grandemente con el tratamiento, y fue la media del egreso más del doble de la del ingreso (120 ug/dl al ingreso, 288 al salir).

En 1965 *Adams y Seragg*<sup>22</sup> en Sudáfrica confirman la capacidad de captación de hierro baja en 22 niños con edema, dermatosis y albúmina baja, y por electroforesis al ingreso y después de la recuperación mostraron que la fracción betaglobulina, que incluye a la transferrina, había aumentado el 43% con el tratamiento, siendo la diferencia significativa. Los incrementos fueron más pequeños en las fracciones alfa 2 y gamma y hubo una ligera caída en alfa 1, sugiriendo que la fracción que más aumenta es precisamente la de la transferrina.

*Antia y colaboradores* en 1968<sup>9</sup> dosifican la transferrina por la técnica de inmunodifusión en 24 pacientes con kwashiorkor, clínicamente clasificados de ligero, moderado y "severo", y también a otros niños, 4 de ellos con marasmo y 10 con enfermedades neoplásicas, infecciosas, etc. La serie de kwashiorkor fue la de valores más bajos y sobre todo, por un análisis de  $\chi^2$  de

$3 \times 3$ , agrupados los niveles de transferrina en 3 categorías, se demostró relación de estos niveles con la evolución clínica posterior de los pacientes, ellos informaron que el hecho de que un niño muriera o pudiera ser tratado en consulta externa estaba más acorde con los valores de transferrina que con el diagnóstico clínico.

Es interesante el trabajo de *McFarlane y colaboradores*<sup>8</sup> en el cual comparan varias mediciones bioquímicas en un grupo de niños con diversos tipos de desnutrición proteico-calórica en Nigeria. Siempre la transferrina por debajo de cierto nivel significaba que esos niños reingresarán más tarde o murieran. La elevación de la transferrina fue siempre signo de buen pronóstico.

Sin embargo, en los casos de marasmo la transferrina fue normal en la mayoría, y en los casos clasificados como kwashiorkor-marasmo no se obtuvo nada definido, de manera que según el autor la significación de la dosificación de transferrina quedaría restringida a los casos de kwashiorkor. El valor de los niveles de transferrina en cuanto a distinguir los casos que evolucionarán satisfactoriamente de los de pronóstico reservado, siempre en kwashiorkor, fue confirmado en otra serie de 40 niños en Nigeria por el propio *McFarlane*<sup>23</sup> quien, además encontró un aumento más constante como respuesta al tratamiento de la transferrina que en la ceruloplasmina<sup>21</sup> también en niños nigerianos.

La correlación entre la intensidad del kwashiorkor y los niveles de transferrina fue confirmada en una serie de 17 niños en Egipto por *Mamdogh y El Dali*<sup>25</sup> y por *Rocas y Laditan*<sup>26</sup> que informan además, correlación entre la concentración de transferrina y los déficit en talla para la edad y peso para la talla en grupos de niños con desnutrición proteico-calórica marginal.

Por otra parte, *Schelp et al*, 1977, reafirmaron la baja de transferrina en 28 niños con desnutrición proteico-calórica.<sup>27</sup>

*Fondu y colaboradores* informaron que la capacidad total de captación de hierro no depende solamente de la disponibilidad de transferrina, sino además de las reservas de hierro en médula ósea<sup>28</sup> y alertan en cuanto a la significación de transferrina en la desnutrición proteica que según ellos, se torna compleja debido a la relación que puede haber con las reservas de hierro.

Experimentalmente se ha comprobado el descenso de transferrina por ayuno prolongado en humanos<sup>29</sup> y en ratas con una dieta hipoproteica.<sup>30</sup>

La precocidad de los cambios en la transferrina no se confirmó en estudios en monos con dieta libre de proteínas, donde la transferrina vino a caer en la semana 12, mientras el signo más precoz fue el nitrógeno ureico en sangre y en la amilasa, que cayeron ya a la segunda semana bajo ese régimen.<sup>31</sup>

#### *Prealbúmina, proteína transportadora de retinol y desnutrición*

En 1963 *Arroyave y colaboradores*<sup>32</sup> hicieron notar la relación existente entre los niveles séricos de proteínas y la concentración plasmática de vitamina A. En niños recuperándose de kwashiorkor se produce un aumento de la vitamina A del suero durante las primeras una o dos semanas de tratamiento, aún cuando reciban una dieta libre de vitamina A. Este estudio demostró una gran correlación entre vitamina A sérica y proteínas plasmáticas bajo estas condiciones, y apuntaba hacia un estudio más específico de las proteínas directamente involucradas en el transporte de la vitamina A.

Por otra parte, *Oppenheimer y colaboradores*<sup>33</sup> en ese mismo año llamaron la atención sobre cambios en el transporte de tiroxina en enfermedades no tiroideas, tales como fiebre, pérdida de peso y desnutrición, en las cuales disminuyó la tiroxina unida a una proteína, atribuyéndolo ellos a una caída en la capacidad máxima de saturación de la prealbúmina transportadora de tiroxina.

Sin embargo, no fue hasta 1972 que se llevaron a cabo estudios dirigidos a valorar específicamente esta proteína en la desnutrición. El grupo de *Ingenbleek y colaboradores* realizaron estudios en 40 niños senegaleses con desnutrición proteico-calórica no complicada, a quienes les determinó albúmina y prealbúmina al ingreso y a los 8, 15 y 22 días de tratamiento.<sup>16</sup> La cifra de albúmina fue en el día de ingreso 53,4% mayor que la obtenida a los 22 días de tratamiento, pero la prealbúmina fue de sólo el 28,5%.

De manera que la diferencia entre el día 22 y el día 1 fue significativamente mayor para la prealbúmina que para la albúmina. El descenso de la prealbúmina se confirmó en otros 28 niños desnutridos.<sup>27</sup> *Smith* en 1973<sup>31</sup> informa en niños egipcios con kwashiorkor clásico, que tenían baja no sólo la prealbúmina, sino también la proteína transportadora de retinol y la propia vitamina A. Los tres valores fueron ascendiendo progresivamente con el tratamiento calórico y proteico sin suplemento de vitamina A.

Solamente tres de los niños con kwashiorkor que murieron después, no incrementaron los valores de vitamina A, RBP ni PA.

Sin embargo, en seis niños con marasmo y otros tres con marasmo kwashiorkor únicamente la prealbúmina de ingreso fue menor que la del grupo control. Los marasmáticos salieron de alta con la prealbúmina significativamente elevada con relación al ingreso.

*Ingenbleek y colaboradores* estudiaron esos tres valores y confirmaron los resultados de *Smith*, pero ahora en niños senegaleses.<sup>35,36</sup>

Además, *Smith* estudiando la respuesta a diferentes dietas, encontró en niños tailandeses con desnutrición proteico-calórica que la vitamina A, la proteína transportadora de retinol y la prealbúmina fueron más sensibles a la terapia que la albúmina y las proteínas totales.<sup>37</sup>

En 1976 Schelp halló que la concentración de prealbúmina fue significativamente mayor en un grupo de niños de la ciudad de Khon Kaen, Tailandia, que otros dos grupos de niños de aldeas cercanas, los cuales a juzgar por el valor menor del cociente urea/creatinina en orina, consumían menos proteínas que los de la ciudad.<sup>38</sup>

#### *Fundamentación de la aplicación de estas determinaciones al estudio del estado nutricional*

La atención dispensada últimamente por los investigadores que buscan alteraciones bioquímicas en la desnutrición, a la transferrina y a la prealbúmina se fundamenta en algunas características del metabolismo de estas proteínas plasmáticas.

La albúmina, que es la proteína plasmática originalmente más estudiada como índice de desnutrición, tiene una vida media de quince<sup>39</sup> a veinte días,<sup>40</sup> lo cual quiere decir que diariamente se degrada, y en condiciones normales debe sintetizarse una fracción muy pequeña del total. Esta cantidad se calculó por diversos métodos y fue de 16 a 18 gramos.<sup>39</sup> Ahora bien, ante una situación de déficit nutricional en la cual escaseen los aminoácidos necesarios para la síntesis de las proteínas, cabe esperar una afectación mayor y más precoz en las proteínas plasmáticas de cambio más rápido, aquellas cuya síntesis diaria represente una fracción importante del total.

En este sentido se sabe que el tiempo de vida de la transferrina es de alrededor de ocho días,<sup>41</sup> considerablemente menor que el de la albúmina, pero los estudios del metabolismo de la prealbúmina revelaron que en los sujetos normales, en un día se degrada un tercio de la prealbúmina transportadora de tiroxina corporal total.<sup>42</sup> El resultado de otros estudios en sujetos normales dio una cantidad sólo ligeramente menor, en ellos el recambio promedio diario fue del 26,8% del total.<sup>43</sup> Estos autores encontraron que el cambio más

bien se retardaba algo en pacientes con enfermedades crónicas, en los cuales el promedio fue de 23,1%, hallazgo opuesto al de Oppenheimer y colaboradores<sup>42</sup> que en los pacientes hospitalizados con diversas enfermedades (cáncer, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, etc.) encontraron un aceleramiento del recambio, pues en estos pacientes se degradaba en un día el 50% de la prealbúmina total. De cualquier forma, la vida media de la prealbúmina transportadora de tiroxina está en alrededor de dos o tres días, mucho menor que la transferrina.

Se ha supuesto que en el descenso en la concentración plasmática de estas proteínas no sea determinante un aumento de su catabolismo, sino que se deba a una disminución sensible de la velocidad de la síntesis, como se ha demostrado para la albúmina.<sup>44</sup>

Sin embargo, se ha objetado el valor que la transferrina pudo tener en el estudio de la desnutrición.

Algunos autores han llamado la atención sobre el hecho de que la síntesis de transferrina es función además del estado de las reservas de hierro. *Fondu y colaboradores* en 1977, comprobaron que la capacidad total de captación de hierro depende de las reservas de hierro en médula; y alertan por ello sobre este factor que puede complicar la interpretación de la hipotransferrinemia.<sup>28</sup>

En las consideraciones sobre la utilidad de las determinaciones que discutimos en la caracterización del estado de desnutrición, puede tenerse en cuenta además que a los fines diagnósticos será más conveniente aquella proteína plasmática cuyas concentraciones presenten normalmente menor variabilidad.

En 10 estimaciones de cinco proteínas plasmáticas que incluían las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, la ceruloplasmina y la transferrina, esta última presentó el coeficiente de variación menor, el cual fue del 5%,<sup>45</sup> y en otro estudio en el cual se estimaron las con-

centraciones de 21 proteínas séricas en niños y adultos, la mayoría de las proteínas tuvieron mayor varianza en los niños, con excepción de la prealbúmina.<sup>10</sup>

Con respecto a la RBP cuya concentración hemos visto se correlaciona con la de la prealbúmina, puede tener un valor más relativo si existe déficit de vitamina A en el sujeto, pues *Peterson et al*<sup>16</sup> demostraron que en la rata la RBP recién sintetizada requiere retinol para su liberación desde los hepatocitos, ya que en ratas deficientes en vitamina A, cuando ésta se administraba, los hepatocitos eran capaces de movilizar rápidamente la vitamina recién administrada, aunque se habían tratado previamente con actinomicina D.

Cuando la baja en RBP es realmente por dieta hipoproteica, se restaura un buen nivel suplementando la dieta con lisina;<sup>17</sup> no conocemos de estudios similares de suplementación de la dieta para elevar los niveles de transferrina, pero el mayor número de residuos de un aminoácido esencial en su composición corresponde a la propia lisina con 60 residuos por molécula.<sup>5</sup>

#### *Proteínas diferentes de la prealbúmina transportadora de tiroxina, proteína transportadora de retinol y transferrina alteradas en la desnutrición*

Otras proteínas que se han informado alteradas en la desnutrición, además de la albúmina y de las tres de que nos hemos ocupado anteriormente han sido entre otras: elevación de alfa 1 globulina y descenso de gammaglobulina;<sup>18</sup> descenso de IgA en saliva, lavado nasal y otros líquidos corporales, pero no en suero;<sup>19</sup> disminución de la globulina transportadora de tiroxina —TBG—<sup>20</sup> y disminución de la ceruloplasmina.<sup>21</sup> Se ha discutido también la supuesta elevación de un inhibidor de la proteinasa.<sup>22</sup>

*Kudlicka*<sup>22</sup> ha señalado la determinación de albúmina extravascular para detectar cambios sutiles en el estado nutricional. Se han estudiado también

los carbohidratos unidos a las proteínas séricas, encontrando *Maghrebi y colaboradores*<sup>23</sup> que la fucosa estaba significativamente elevada en niños con desnutrición proteico-calórica con respecto a los controles y descendía a cifras normales con el tratamiento.

No obstante en estos casos las alteraciones no son tan marcadas como con las proteínas que tratamos en las secciones anteriores, ni los resultados han sido confirmados en múltiples trabajos.

Entre las enzimas cuya determinación en plasma puede ayudar en la detección de alteraciones nutricionales la ribonucleasa alcalina en suero se ha informado elevada por varios autores en niños desnutridos,<sup>54,55</sup> aún cuando en recién nacidos de bajo peso el comportamiento es inverso, a juzgar por la correlación positiva entre la actividad de la enzima en plasma y la retención de nitrógeno.<sup>56</sup>

#### *Técnicas de determinación*

Ya que el objetivo central de esta revisión no es precisamente acerca de las técnicas de determinación de las proteínas que tratamos, hemos seleccionado solamente algunos de los principales métodos usados para la medición de la concentración sérica de la transferrina, de la prealbúmina y de la RBP.

El método más antiguo de determinar de manera indirecta la transferrina sérica es midiendo la capacidad de captación de hierro por el suero.

*Rath et al* describen en 1949<sup>27</sup> una técnica que consiste en leer la transmitancia a 525 nm de una cubeta que contiene 2 ml de suero y 3 ml de NaCl, a diferentes intervalos después de añadir un estándar de hierro en cantidades crecientes.

Cuando la transmitancia deja de variar se ha alcanzado la máxima capacidad de captación de hierro por la proteína sérica de la muestra, este valor se determina gráficamente y al sumarle el

hierro previamente medido en el suero sin las adiciones del estándar, resulta la capacidad total de captación de hierro, que ahora sabemos depende fundamentalmente de la concentración de transferrina. El método exige, como vemos, muy pocos requerimientos, pero la cantidad de muestra necesaria, 2 ml de suero es considerable.

De modo similar por el punto de saturación pero a 490 nm lo ha hecho *Cartwright*,<sup>7</sup> determinando el hierro según *Barksan* y *Walker*.<sup>58</sup> Actualmente el hierro sérico se puede determinar por técnicas colorimétricas más modernas<sup>59</sup> o por espectrofotometría de absorción atómica.<sup>60</sup>

La capacidad total de captación de hierro se ha determinado también midiendo el hierro sérico 5 minutos después de administrar una inyección de citrato férrico de amonio.<sup>61</sup>

En otro método *Peters* en 1956<sup>6</sup> satura 1 ml de suero con exceso de citrato férrico de amonio y elimina el exceso por medio de una resina, posteriormente mide el hierro en suero, que es el que ha quedado captado por la proteína sérica.

*Fischer* utiliza un procedimiento similar, pero elimina el exceso de hierro con carbonato de magnesio.<sup>59</sup>

Las estimaciones directas de transferrina se hacen por el método de la inmunoprecipitación, ya sea mediante aplicaciones en un gel de agar de diferentes diluciones del antisuero específico, así como de diferentes estándares de la proteína en cuestión,<sup>62</sup> o por el método más generalizado basado en la inmunodifusión radial, descrito por *Mancini* en 1965.<sup>63</sup>

En este método se incorpora al gel de agar el anticuerpo a una concentración uniforme, mientras que el antígeno se introduce en un orificio a partir del cual se le permite difundir en el gel. Los precipitados en forma de anillo que se forman alrededor del orificio del antígeno se proyectan en un papel grueso y se recortan sus contornos. Las silue-

tas recortadas en el papel se pesan, existiendo una relación lineal entre la concentración del antígeno y el área del precipitado al final de la difusión, de la cual el peso del papel es expresión.

Con estándares apropiados la determinación es precisa y la sensibilidad puede llegar a milésimas de microgramos. Actualmente las placas ya preparadas se pueden adquirir en el mercado.<sup>16</sup> *Parker* determina transferrina por autorradiografía, añadiendo  $Fe^{59}$  a cada muestra de suero corrida en electroforesis en gel de almidón.<sup>5</sup>

En cuanto a la prealbúmina, por supuesto los métodos de inmunodifusión se aplican también a la determinación de ella<sup>15,16,35</sup> y otras proteínas séricas.

El radioinmunoensayo ha sido empleado para dosificar RBP y prealbúmina por *Smith*.<sup>34</sup> Aún cuando se ha medido la capacidad de captación de tiroxina por la prealbúmina<sup>64</sup> de modo similar a como se hace con la capacidad de captación de hierro para transferrina, se ha informado por otra parte que en los niños desnutridos la determinación de la capacidad de captación de tiroxina no se correlaciona con los valores de prealbúmina determinados por inmunodifusión.<sup>65</sup>

La electroforesis en gel de poliacrilamida puede ser interesante, pues varias proteínas de interés nutricional se pueden determinar a un tiempo,<sup>38</sup> entre prealbúminas<sup>16</sup> y transferrina.<sup>31</sup>

Más recientemente *Glover* y colaboradores<sup>66</sup> informan un micrométodo para la determinación fluorimétrica de RBP. La fluorimetría se ha empleado también para dosificar transferrina pero ha sido criticada<sup>67</sup> por presentar interferencias debidas presumiblemente a la albúmina, lo que hace que no sea una alternativa práctica.

#### DISCUSION

De los diversos trabajos realizados sobre el tema, se desprende que no sería acertado afirmar la superioridad

absoluta de algunos de los parámetros bioquímicos en la precisión del estado nutricional.

Es innegable que la dosificación de transferrina tiene valor pronóstico en la mayoría de los casos de kwashiorkor infantil.

En el estudio de *McFarlane*,<sup>23</sup> en 40 niños con kwashiorkor existe una gran diferencia en la transferrina sérica al ingreso entre los que sobreviven y los que ulteriormente fallecieron siendo el doble o el triple entre los primeros.

Solamente dos de los trece pacientes que murieron tenían la transferrina por encima de 0,4 mg/ml.

Ya *Antia et al* habían informado<sup>9</sup> en 24 pacientes con kwashiorkor ligero, moderado o "severo" que el hecho de que los pacientes murieran o fueran tratados en consulta externa posteriormente se ajustaba mejor a los valores de transferrina que al diagnóstico clínico. Similares resultados informaron *Mandough et al*<sup>25</sup> con 17 niños afectados de kwashiorkor en Egipto.

*Roed y Laditan*,<sup>26</sup> más recientemente, en 1976, informan en estudios también sobre el kwashiorkor que los niños que murieron no eran ni más bajos, ni más flacos y que la albúmina tampoco sobresalía, pero sí eran los de transferrina más baja del grupo. En ningún trabajo hemos encontrado alteración significativa en el estado marginal o de prekwashiorkor.

*McFarlane*<sup>23</sup> ha señalado que el hierro libre por déficit de transferrina en sangre en el kwashiorkor "severo", puede favorecer a las bacterias patógenas que requieren hierro, tales como *Escherichia coli*, *Shigella paradisiensis*, *Pseudomonas aeruginosa*, propiciando el desenlace fatal que pronostican los niveles extremadamente bajos de transferrina en sangre.

En el caso del marasmo los resultados no son consistentes y parecen indicar que cuando el déficit proteico no prima, los valores de transferrina sérica son

normales,<sup>8</sup> ella puede ser de ayuda, además del valor pronóstico que parece confirmado para la transferrina en el kwashiorkor, junto con otras variables y por encima de muchas de ellas en el diagnóstico. El informe de *Vija Kumar y colaboradores*<sup>30</sup> en sentido contrario, en el cual la transferrina sólo se alteró en monos al cabo de la duodécima semana de estar bajo una dieta hipoproteica, mucho después inclusive que las proteínas totales, ha de atribuirse al escaso número de muestras, 4 solamente, y a la hemólisis que los propios autores informan que interfirió con las determinaciones de la transferrina.

No hay que olvidar que el coeficiente de variación para transferrina del 5%, entre los más bajos para las proteínas plasmáticas,<sup>15</sup> es una ventaja no despreciable.

No obstante debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados en niveles plasmáticos de transferrina para la caracterización de la desnutrición proteico-calórica, el señalamiento hecho por *Fondu y colaboradores*<sup>28</sup> de que su síntesis también depende de las reservas de hierro y que por ello no puede ser un criterio preciso en el kwashiorkor.

La ceruloplasmina arroja resultados menos consistentes. Tanto en la desnutrición experimental en la rata<sup>30</sup> como en niños con kwashiorkor y marasmo<sup>31</sup> se han informado descenso, mientras que el ayuno total provocó elevación de ceruloplasmina en los primeros 10 días.<sup>29</sup>

Hemos visto en el curso de esta revisión la confirmación por varios autores del descenso, tanto en la prealbúmina, como de la RBP en la desnutrición proteico-calórica. La prealbúmina tiene la ventaja, en el estudio de la nutrición en niños, de su menor variabilidad en condiciones normales.<sup>10</sup>

Como se ha informado la existencia de una correlación alta entre los valores de vitamina A y RBP y entre ésta última y la prealbúmina<sup>15</sup> parecería que cualquiera de esos tres valores se podrían usar, según las posibilidades, sin em-



bargo, en el estudio de niños con kwashiorkor, marasmo-kwashiorkor y prekwashiorkor en el Cairo, en el cual se dosificaron la vitamina A, la RBP y la prealbúmina, sólo esta última presentó niveles significativamente menores al ingreso en los tres primeros grupos mencionados comparados con los controles.<sup>34</sup>

La RBP se alteró significativamente sólo en kwashiorkor y la vitamina A en el grupo de kwashiorkor y marasmo-kwashiorkor.

Ninguna de las tres variables se diferenció en el grupo clasificado como prekwashiorkor.

Con respecto a la RBP algunos afirman que está sujeta al suministro de vitamina A, pues en ratas alimentadas con niveles altos de la vitamina se han registrado valores bajos de RBP<sup>67</sup> en lo que parece ser un mecanismo de protección contra el excesivo suministro de vitamina A.

De ser cierta esta influencia, complicaría la respuesta de RBP en la desnutrición.

La especial sensibilidad de la prealbúmina transportadora de tiroxina al déficit proteico-calórico que se manifestó en el trabajo de *Smith y colaboradores*, citado anteriormente<sup>34</sup> se explica no sólo por su rápido recambio sino por su elevado contenido en triptófano,<sup>14</sup> un aminoácido generalmente escaso en la composición de las proteínas. No es recomendable utilizar la alternativa de determinación indirecta de prealbúmina, mediante la medición de la capacidad de captación de tiroxina por la fracción prealbúmina, pues han informado diferencias en los cambios de estos valores en la desnutrición<sup>65</sup> que tendían a sobrestimar la capacidad de captación de tiroxina por prealbúmina como consecuencia probablemente de interferen-

cia de la albúmina o fijación de tiroxina en el soporte electroforético debido a la baja concentración de proteína.

#### CONCLUSIONES

El valor pronóstico de los niveles de transferrina sérica al ingreso, y como respuesta al tratamiento en el kwashiorkor parece estar bien establecido.

No en todos los casos, pero sí en algunos de déficit proteico ligero, el nivel sérico de transferrina puede descender precozmente.

La determinación adicional de hierro sérico en los casos detectados con transferrina baja puede eliminar las objeciones señaladas a la interpretación de esta prueba, derivadas de la influencia de las reservas de hierro en la concentración de transferrina circulante.

La prealbúmina parece compartir una utilidad semejante a la de la transferrina en el estudio nutricional, aunque no se observan informes tan reiterados y categóricos como en el caso de la transferrina en cuanto a su valor para prever la evolución posterior a la enfermedad. Las posibilidades técnicas muchas veces decidirán la selección. En nuestro medio sería de utilidad recoger datos sobre estas dos proteínas específicas y poder comparar su comportamiento en nuestra población sana y afectada con los hallazgos de otras regiones del mundo. No se puede descartar *a priori* que determinados factores locales, ya sea relacionados con la vitamina A, el hierro u otros, determinen una más marcada superioridad de una u otra proteína en el estudio nutricional en nuestro medio.

Sin duda ambas parecen aportar mayor información que las cifras de albúmina sérica.

#### SUMMARY

Pérez Díaz, A. et al. *Proteinic Indicators of Nutritional State. Use of the Plasmatic Levels of Transferrin, Prealbumin carrying Retinol in the study of caloric-proteinic denutrition. Bibliography review.* Rev Cub Ped 52: 6, 1980.

The authors carry out a current review of the use of some proteinic indicators for the evaluation of the nutritional state, bringing some theoretical considerations in relation to the foundations of its application. They stress the value of prognosis of silken transferrin in the kwashiorkor and the usefulness of the ceruloplasmin, prealbumin and the protein that carries retinol to find out different forms of energetic and proteinic denutrition. The authors conclude that the use of one or another indicator depend on different factors among which there the following: accuracy of the indicator and technique used, differences in the ecologic conditions and in the distribution and degree of denutrition in every country.

## RÉSUMÉ

Pérez Díaz, A. et al. *Indicateurs protéiques de l'état nutritionnel. Utilité des taux plasmatiques de transferrine, préalbumine de transport du rétinol dans l'étude de la dénutrition protéico-calorique. Revue bibliographique. Rev Cub Ped 52: 6, 1980.*

Les auteurs font une revue mise à jour concernant l'emploi de certains indicateurs protéiniques pour l'évaluation de l'état nutritionnel, et font des considérations théoriques à propos des fondements de son application. Ils soulignent la valeur pronostique de la transferrine sérique dans le kwashiorkor et l'utilité de l'emploi de la céruloplasmine, la préalbumine et la protéine de transport du rétinol dans le dépistage de différentes formes de dénutrition protéico-énergétique. En conclusion, les auteurs signalent que l'utilisation d'un indicateur ou l'autre dépend de divers facteurs, dont les différences des conditions écologiques, et de la distribution et du niveau de la dénutrition dans chaque pays, outre la précision de l'indicateur et de la technique employée.

## РЕЗЮМЕ

Перес Диас, А. и др. Белковые показатели состояния насыщенности. Полезность плазматических уровней трансферрина, преальбумина, носителя ретинола в состоянии белково-калорийного истощения. Просмотр литературы. *Rev Cub Ped 52: 6, 1980.*

Проводится актуализированный просмотр применения различных белковых показателей для оценки состояния насыщенности, делая при этом теоритические заключения о фундаментации их применения. Подчеркивается белковое значение серного трансферрина в квашиоркере и полезность, которую имеет применение церулоплазмине, преальбумина и белка, носителя ретинола при определении различных форм белково-энергитического истощения. Делается заключение, что применение одного или другого показателя зависит от различных факторов, среди которых находится, кроме уточнения показателя и применяемого метода, разницы в экологических условиях и распространение и величина истощения в каждой стране.

## BIBLIOGRAFIA

1. Assesment of protein nutritional status. A Committee Report. *Am J Clin Nut* 23: 807-819, 1970.
2. Assesment of marginal malnutrition. Kanawati A.A. y McLaren D.S *Nature* 228: 573-574, 1970.
3. Neurath, H. *The Proteins*. Vol III, pág. 211. Academic Press, N. Y. 1965.
4. Shade, A.L.; L. Caroline. An iron-binding component in human blood plasma. *Science* 104: 340-341, 1946.
5. Parker, W.C.; A.G. Bearn. Studies on the transferrins of adult serum, cord serum and cerebrospinal fluid. The effect of neuraminidase. *J Exp Med* 115, 83-105, 1962.
6. Peters, T. A new method for the determi-

- nation of serum iron-binding capacity. *J Lab Clin Med* 48: 274-279, 1956.
7. *Cartwright, G.E.; M.N. Wintrobe.* Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXIX The anemia of infections. Studies on the iron binding capacity of serum. *J Clin Invest.* 28, 86-98, 1949.
  8. *Mc Farlane, H.* Biochemical assesment of protein-calorie malnutrition. *The Lancet* 1, 392, 398, 1969.
  9. *Antia, A.U. et al.* Serum siderophilin in kwashiorkor. *Arch Dis Child* 43: 459-462, 1968.
  10. *Weeke, B.; P.A. Krasilnikoff.* The concentration of 21 serum proteins in normal children and adults. *Act Med Scand* 192: 149-155, 1972.
  11. *Ingbar, S.H.* Pre-albumin: A thyroxine-binding protein of human plasma. *Endocrinology* 63: 256-259, 1958.
  12. *Hollander, C.S. et al.* An evaluation of the role of prealbumin in the binding of thyroxine. *J. Clin End. Metab* 22, 617-622, 1962.
  13. *Ingbar, S. H.* Observations concerning the binding of thyroid hormones by human serum prealbumin. *J Clin Invest* 42, 143-160, 1963.
  14. *Oppenheimer J. H. et al.* Isolation and characterization of human thyroxine-binding prealbumin. *J Biol Chem* 240, 173-180 1965.
  15. *Smith F.R.; D.S. Goodman.* The effect of diseases of the liver, thyroid and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 50, 2426-2436, 1971.
  16. *Ingenbleek Y.* Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *Lancet* 11: 106-108, 1972.
  17. *Kanai M.* Retinol-binding protein: The transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 47: 2025-2044, 1968.
  18. *Raz A. et al.* Studies on the protein-protein and proteinligand interactions involved in retinol transport in plasma. *J Biol Chem* 245: 1903-1912, 1970.
  19. *Peterson, P.A.; I. Berggard.* Isolation and properties of a human retinol-transporting protein. *J Biol Chem* 246-252, 1971.
  20. *Lahey, E. et al.* Values for copper, iron and iron-binding capacity in the serum in kwashiorkor. *Pediatrics* 22: 72-79, 1958.
  21. *Kondi, A.* Anaemias of marasmus and kwashiorkor in Kenya. *Arch Dis Child* 38: 267-275, 1963.
  22. *Adams, E.B.; J.M. Scragg.* Iron in the anaemia of kwashiorkor. *Br J Haemat* 11: 676-681, 1965.
  23. *Mc Farlane, H.* Immunity, transferrin and survival in kwashiorkor. *Br Med J* 4: 268-270, 1970.
  24. *Mc Farlane, H. et al.* Immunoglobulins, transferrins, ceruloplasmin and heterophile antibodies in kwashiorkor. *Trop Georg Med* 22: 61-64, 1970.
  25. *Mamdouh, G. et al.* Serum transferrin in kwashiorkor. *J Trop Med Hyg* 74: 216-221, 1971.
  26. *Roeds, P.S.; A.A.O. Laditan.* Serum albumin and transferrin in protein energy malnutrition. Their use in the assesment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition. *Br J Nut* 36: 255-263, 1976.
  27. *Sohelp, F.P. et al.* Serum proteinase inhibitors and other serum proteins in proteins energy malnutrition. *Br J Nut* 38: 31-38, 1977.
  28. *Fondu, P.* Aspects du metabolisme du fer dans la manutrition proteo-energetique de L'enfant— *Nouv Rev Franc Hematol* 18: 5-22, 1977.
  29. *Moghadam, F. et al.* Effect of total fasting on serum protein concentration. *Klin Wshr* 55: 525-531, 1977.
  30. *Mareckova, O. et al.* Sequence of changes in biochemical parameters in experimental calorie and protein malnutrition in the rat. *Cs Gastroent Vyz* 27: 285-289, 1973.
  31. *Kumar, V.* Alterations in blood biochemical test in progressive protein malnutrition. *Pediatrics* 49: 736-743, 1972.
  32. *Arroyave, G.* Alterations in serum concentration of vitamin A associated with the hypoproteinemia of severe protein malnutrition. *J Pediat* 62: 920-925, 1963.
  33. *Oppenheimer, J.H. et al.* Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques alterations in non thyroidal illness. *J Clin Invest* 42: 1769-1782, 1963.
  34. *Smith F.R.* Serum vitamin A, retinol binding protein, and prealbumin concentrations in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nut* 26: 973-981, 1973.
  35. *Ingenbleek Y.* The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 24: 633-641, 1975.
  36. *Ingenbleek Y.* Albumin, transferrin and the thyroxine binding prealbumin/retinol binding protein (TBPA-RBP) complex in assesment of malnutrition. *Clin Chem Acta* 63: 61-67, 1975.
  37. *Smith, F.R.* Plasma vitamin A, retinol binding protein and prealbumin concentrations in protein-calorie malnutrition. III Response to varying dietary treatment. *Am J. Clin Nut* 28: 732-736, 1975.
  38. *Schelp, F.P.* Serum protein fraction from children of differing nutritional status analyzed by polyacrilamide gel electrophoresis and electroimmunoassay. *Brit J Nut* 35, 211-222, 1976.

39. *Beeken, W. L.* Studies of I 131 albumin catabolism and distribution in normal young male adults. *J Clin Invest* 41: 1312-1333, 1962.
40. *Rothschild, M.A.* Albumin Synthesis. *New Engl J Med* 286: 748-757, 1972.
41. *Awai, M.; E. B. Brown.* Studies of the metabolism of I 131 labeled human transferrin. *J Lab Clin Med* 61: 363-396, 1963.
42. *Oppenheimer J. H.* Metabolism of Iodine-131-labeled thyroxine. *Science* 149: 748-750, 1965.
43. *Socolow, E. L.* Preparation of I 131-labeled human serum prealbumin and its metabolism in normal and sick patients. *J Clin Invest* 44: 1600-1609, 1965.
44. *Enwonwu, et al.* Protein energy deficiency in non human primates: biochemical and morphological alterations. *Am J Clin Nut* 26: 1287-1302, 1973.
45. *Mc Farlane, H.; I. O. K. Udeozo.* Immunochemical estimation of some proteins in Nigerian paired maternal and fetal blood. *Arch Dis Child* 43: 42-46, 1968.
46. *Peterson, P. A.* Studies on the transport and cellular distribution of vitamin A in normal and vitamin A deficient rats with special reference to the vitamin A binding plasma protein. *J Biol Chem* 248: 4009-4022, 1973.
47. *Glover, J.; H. Muhital.* Nutritional factors affecting the biosynthesis of retinol binding protein in the liver and its release into plasma. *Int J Vitamin Nut Res* 46: 239-243, 1976.
48. *Mc Laren, D. S.* Short term prognosis in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nut* 22: 863-870, 1969.
49. *Reddy, V.* Secretory IgA in protein-calorie malnutrition. *Arch Dis Child* 51, 871-873, 1976.
50. *Ingenbleek, Y.* Thyroxine binding globulin in infant protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 178-180, 1974.
51. *Peña M. y otros.* Ceruloplasmina sérica en niños con kwashiorkor y marasmo. *Rev Cub Ped* 50, 119-123, 1978.
52. *Kuddicka, V.; V. Kuddickova.* Albumin reserves as an indicator of protein nutritional status in man. *Nut Rep Int* 8: 111-118, 1973.
53. *Magharabi, R. H.; Cl Waslien.* The bound carbohydrates of fractionated serum proteins in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nut* 29: 146-150, 1976.
54. *Sigulen, et al.* Plasma and urine ribonuclease as a measure of nutritional status in children. *Am J Clin Nut* 26: 793-797, 1973.
55. *Prabhavathi, P.; M. Mohanram.* Ribonuclease activity in plasma and leucocytes of malnourished children. *Clin Chim Acta* 79: 591-593, 1977.
56. *Scott, P.H.* Plasma alkaline ribonuclease and nitrogen retention in low birth weight infants. *Bri J Nut* 40: 459-464, 1978.
57. *Roth, C.E.; C.A. Finch.* Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXVIII-Serum iron transport. Measurements of iron binding capacity of serum in man. *J Clin Invest* 28: 79-85, 1949.
58. *Barkan, G.; B.S. Walker.* Determination of serum iron and pseudohemoglobin iron with o-phenanthroline. *J Biol Chem* 135: 37-42, 1940.
59. *Fischer, D.S.; C.C. Price.* A simple serum iron method using the new sensitive chromogen tripyridyl-S-triazine. *Clin Chem* 10: 21-31, 1964.
60. *Rodgerson, D.O.; R.B. Helver.* Determination of iron serum or plasma by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 12: 338-349, 1966.
61. *Gitlow, S.E.* Metabolism of iron II Intravenous iron tolerance test in Laennee's cirrhosis. *J Lab Clin Med* 40: 541-549, 1952.
62. *Soothill, J.F.* Estimation of eight serum proteins by a gel diffusion precipitating technique. *J Lab Clin Med* 59: 859-870, 1962.
63. *Mancini, G.* Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2: 235-254, 1965.
64. *Oppenheimer, J. H. et al.* Determination of the maximal binding capacity and protein concentration of thyroxine binding prealbumin in human serum. *J Lab Clin Med* 67: 500-509, 1966.
65. *Ingenbleek Y. et al.* Discrepancy between the measurement of thyroxine binding prealbumin plasma level and binding capacity in protein calorie malnutrition. *Eur J Clin Invest* 5, 187-190, 1975.
66. *Glover, J.* Micro-method for fluorimetric assay of retinol-binding protein in blood plasma. *Clin Chim Acta* 50, 371-380, 1974.
67. *The transport of vitamin A in hipervitaminosis A.* *Nut Rev* 34: 119-120, 1976.

Recibido: abril 14, 1980.

Aprobado: mayo 25, 1980.

Dr. Andrés Pérez Díaz  
 Instituto de Ciencias Básicas "Victoria de Girón" ISCM, Habana, Cuba.