

Efecto de un esquema de monitoreo y tratamiento nutricional en niños desnutridos graves, aproximación a una óptima señalización celular

Effect of a monitoring scheme and nutritional treatment in severely malnourished children, optimal approach to cell signaling

Ricardo Sevilla Paz Soldán^{1,2,a}, Lourdes Zalles Cueto^{3,b}, Gerard Sevilla Encinas^{4,c}

Resumen

Objetivos: la comunicación, señalización celular, metabolismo, crecimiento, inmunidad; necesita ser considerada en la desnutrición infantil. No existe preparado nutricional/remedio que cure al niño, por tanto es necesario un conjunto de acciones logren este éxito terapéutico. El trabajo se realizó para determinar el efecto de un esquema de monitoreo y tratamiento nutricional. **Métodos:** de 1200 niños recuperados en el CRIN, 44 niños desnutridos graves ingresaron al estudio. Criterios: P/T \leq 2 D/E; y/o edemas, 6 meses - 5 años, hemoglobina \leq 8g/dl, previo consentimiento escrito de padres. Se excluyeron discapacitados con parálisis cerebral infantil y/o complicados con sepsis. Se realizó recuento de linfocitos con anticuerpos monoclonales por inmunofluorescencia indirecta: CD3, CD4, CD8, CD20, CD1a, receptores de transferrina CD71A, fagocitosis con nitro azul de tetrazolium. Se determinó la PCR, IL-1, IL-6; FNT α por ELISA. Además se midió la Hemoglobina por cianmetaglobina, transferrina, albumina por turbimetría. Se realizaron cultivos, recuento de linfocitos totales, ecografía tímica, antropometría, balances nutricionales, desarrollo psicomotor, por tres semanas. Manejado por equipo multidisciplinario. Se controló aporte de: Proteínas, calorías, 13 vitaminas, 7 minerales. Se realizó el siguiente análisis estadístico: predicciones, correlaciones de Pearson, t de student, con el programa SPSS 19. La significación se estableció en $p \leq 0,05$. **Resultados:** bajo el esquema nutricional integral los niños presentaron mejoras clínico-laboratoriales, las infecciones cesaron, las poblaciones inmaduras CD1 A, CD71 descendieron; los linfocitos CD3, CD4, CD20 mejoraron, CD8 alcanzó valores normales. IL-1; IL-6; FT α , los fagocitos declinaron. Niveles de HB, RTL, y desarrollo psicomotor mejoraron. Ecuaciones nutricionales se equilibraron. Encontramos correlaciones significativas entre variables. **Conclusiones:** las estrategias, desarrolladas para mejorar el entorno que vive una célula, son esenciales para armonía de funcionamiento celular y recuperación completa del niño.

Palabras claves: células; nutrientes; receptores; inmunidad; desnutrición; recuperación.

Abstract

Objectives: communication, cell signaling, metabolism, growth, immunity, needs to be considered in child malnutrition. there is no nutritional preparation / remedy to cure the child, a set of actions achieve therapeutic success. the study was conducted to determine the effect of a nutritional scheme. **Methods:** from 1200 on the CRIN recovered children, 44 severely malnourished children were admitted to the study. Criteria: P / T \leq 2 D / E, and / or edema, 6 months - 5 years, hemoglobin \leq 8g/dl, written parental consent. Excluded: disabled: cerebral palsy, complicated with sepsis. Lymphocytes was counted with monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence: CD3, CD4, CD8, CD20, CD1a, CD71A transferrin receptors, phagocytosis with nitro blue tetrazolium. Were determined: CRP, IL-1, IL-6; FNT α by Elisa. Cianmetaglobin hemoglobin. Transferrin, albumin turbimetry. Cultures were performed, total lymphocyte count, thymic ultrasound, anthropometry, nutritional balance, psychomotor development, for three weeks. Powered by multidisciplinary team. Intake was monitored: Protein, calories, 13 vitamins, 7 minerals. We performed the following statistical analysis: Predictions, Pearson correlations, t student with SPSS 19. Significance: $p \leq 0.05$. **Results:** children nutritionally improved, infections ceased, immature populations CD1 A decreased CD71, CD3, CD4, CD20 improved, CD8 normal. IL-1, IL-6; FT α , phagocytes declined. Hb levels, RTL, improved development. Equations were balanced nutrition. To find significant correlations between variables. **Conclusions:** strategies related to a cell living environment, lifestyle itself around the child, nutrient supply, constant interaction. They are essential for cell function harmony and full recovery of the child.

Keywords: cells, nutrients, receptors, immunity, malnutrition, recovery.

El descubrimiento del genoma humano evidencia que el ADN contiene información necesaria, promovida por nutrientes y metabolitos para expresión genética altamente coordinada y adaptable al ambiente. La comunicación entre tejidos fué descrita el siglo 19 por Thomas Addison¹ Hans Selye^{2,3}, quienes demostraron la relación de la ablación suprarrenal/ involución timo del animal con estrés. Hoy se descifran parti-

cularidades de la comunicación intercelular y sus alteraciones que son causas de enfermedades como el cáncer, diabetes, etc.⁴

La interacción entre células activa vías de señalización, provoca cambio en la célula diana (respuesta), transmite el mensaje (finalización) y posterior eliminación del ligando⁵. El control lo realiza principalmente el hipotálamo, en interacción con el medio que rodea al individuo, donde el estrés juega un rol importante.

Ha quedado demostrado que existen alteraciones en vías metabólicas y alteraciones de funcionamiento celular en niños desnutridos⁶⁻⁸. Puesto que, las investigaciones confirman la acción de nutrientes en la respuesta inmunitaria, desarrollo psicomotor, capacidad cognitiva, propensión a patologías y complicaciones^{9,10}, pero la valoración de la interacción celular es relativamente reciente.

Los nutrientes tienen su rol preponderante en nuestro or-

¹Centro de Rehabilitación Integral Nutricional (CRIN), Hospital del Niño@ Manuel Ascencio Villarroel, Cochabamba, Bolivia.

²Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

³Laboratorios de Investigación Médica (LABIMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

⁴Universidad Privada del Valle, Cochabamba, Bolivia.

⁵Médico pediatra-nutriólogo; ⁶Bioquímica; ⁷Auxiliar de investigación.

*Correspondencia a: Ricardo Sevilla Paz Soldán.

Correo electrónico: rsevillap55@hotmail.com

Recibido el 10 de septiembre de 2012. Aceptado el 27 de noviembre de 2012

ganismo. Por ejemplo la vitamina D o colecalciferol, una vitamina liposoluble encargada de regular la incorporación de calcio en los huesos, en sus órganos, la vitamina D interacciona con tres receptores distintos, a través de los cuáles la vitamina D ejerce su acción. El metabolito principal de la Vitamina D (calcitrol) puede unirse al receptor nuclear de vitamina D (VDRnuc) y receptor de membrana de vitamina D (VDR mem 1,25). Mientras que el 24-R- calcitrol tiene la capacidad de actuar como ligando de un segundo receptor de membrana VDR mem 24,25. El receptor nuclear se relaciona con respuesta genómica a nivel transcripcional^{11,12}, mientras que los receptores de membrana median las denominadas respuestas biológicas rápidas (no transcripcionales) de la vitamina D que implica la estimulación de distintas cascadas de transducción de la señal. La sostenida elevación de Ca⁺, es trascendente en la señalización de células T, inicia la señal de transducción¹³.

La vitamina A actúa en la expresión génica, tanto el ácido-trans retinoico como 9 cis retinoico, transportados por Proteína Celular de Unión al ácido retinoico (CRABP) al núcleo celular, donde se unen a receptores específicos como los RAR (receptores de ácido retinoico) y RXR (receptores X retinoides) los cuales regulan la expresión de genes implicados en proliferación linfocitaria¹⁴.

Los mensajeros derivados de lípidos, generación de 3-fosforilasa-inositol, en la membrana plasmática también puede crear sitios de unión molecular de señalización.

Los ratones deficientes, muestran alteración de fosfolipasa C gamma 1 (PLCγ1), fosforilación y el flujo reducido de calcio extracelular en respuesta a estimulación del Receptor de Células T (TCR)¹⁵. Los ácidos grasos esenciales ω-6 y ω-3 inhiben la transcripción de genes que codifican la síntesis de enzimas clave de la litogénesis hepática, pero estimulan la transcripción de enzimas involucradas en la β-oxidación mitocondrial, enzimas acetil CoA carboxilasa. Que son importantes para la acción de prostaglandinas, leucotrienos en el proceso inflamatorio.

El óxido nitroso (NO) relacionado con la arginina, actúa como mensajero parácrino para el sistema nervioso, inmunitario, circulatorio; activa directamente una enzima: guanilato ciclasa, al igual que el monóxido de carbono (CO). La síntesis de ambos gases es estimulada por neurotransmisores. Otras moléculas pequeñas llevan señales entre neuronas y desde éstas a otras células diana, como la acetilcolina, dopamina, y otras.

El Ácido Gamma-AminoButírico (GABA) sintetizado por la vitamina B6, mejora su señalización, hecho que quedó demostrado cuando se administró bretazenil en ratones¹⁶. Pudiéndose calmar la excitación de núcleo parabrancial y restaurar el apetito en anoréxicos.

La hormona de crecimiento (HG) bloqueada en la desnutrición¹⁷ junto al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) y receptores, regulan el desarrollo, inmunidad en forma concertada con otras citoquinas¹⁸. La HG y prolactina se unen a receptores sin actividad tirosina quinasa, pero capaces de estimular dicha actividad JAK/ STAT (receptor, *Janus Kinasa*, transductor de señal y activadores de la transcripción) produ-

ciendo proliferación.

La comunicación entre células es constante, con posibles semejanzas como "sinapsis neuronal y sinapsis inmunitaria" dentro de la ontogenia de estas células. Otras células incluidas dentro de las diferentes líneas celulares son oncogenes: *Src*, *Mos*, *raf*, etc.¹⁸⁻²⁰. Así la familia *src protein tyrosine kinase* *Lck*, participa en la señalización inmunitaria por fosforilación de ITAMs (inmunoreceptor tirosina basado en motivos de activación) y ZAP-70. La deficiencia de esta resulta en inmunodeficiencia. Estudios en ratas deficitarias en zinc mostraron incremento de P56LCK, sin alteración de poblaciones linfocitarias maduras, pero sí de bajos porcentajes de TCR αβ+ que expresan CD90, lo que influiría en la capacidad inmunitaria^{21,22}.

El timo, merece describirlo como lugar de vida/muerte celular, referencia de regulación en desarrollo de los órganos del sistema, homeostasis. Único en la génesis de linfocitos, proceso esencialmente estocástica involucrada en la reorganización de células T y B.

El estrés del niño desnutrido desencadena hiperactividad hipotalámica, riesgo de agotamiento suprarrenal, bloqueo de vías metabólicas, comunicación y señalización celular. Además bajo ingreso de nutrientes, con graves consecuencias en crecimiento, desarrollo, funcionamiento celular y muerte. Diferentes estudios confirman este hecho²³. En la actualidad existen pocos estudios que mencionan la regulación de los mismos. Por lo que realizamos el estudio, con la finalidad de valorar el restablecimiento de comunicación y señalización celular, mediante la aplicación de un esquema de monitoreo y tratamiento nutricional.

Materiales y métodos

Se realiza un estudio de tipo observacional, de corte transversal con 1200 niños desnutridos graves primarios que ingresaron al Centro de Rehabilitación Integral Nutricional (CRIN) Se reclutaron 44 niños para el estudio previo consentimiento escrito de padres con los siguientes criterios: P/T ≤ 2 DE y/o presencia de edemas, menores de 5 años, hemoglobina ≥ 8 g/dl, con estrés, de acuerdo a historial clínico, ambiente inadecuado, infecciones frecuentes, retardo en desarrollo psicomotor, antropometría comprometida. Se excluyeron niños discapacitados con parálisis cerebral infantil, complicados con sepsis. A todos los niños se tomó muestra sanguínea para dosificación de hemoglobina (Hb) por cianmetahemoglobina, recuento de linfocitos totales (RTL), fagocitosis por nitroazul de tetrazolium (NBT)¹⁵. Se cuantificaron linfocitos con anticuerpos monoclonales inmunofluorescencia indirecta, *Helper* (CD4), citotóxicos (CD8), recuento de poblaciones linfocitarias inmaduras (CD1a), receptores de transferrina (CD71). Además de medición de Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), FNTα por ELISA. Asimismo se determinaron albumina, transferrina, proteína C reactiva, alfa glicoproteína ácida por turbidimetría (Linear Chemical SL), y se obtuvieron muestras para cultivos de secreciones.

Se realizó ecografía de timo, antropometría ZP/T, ZT/E,Z PC/E, ZP/E, IMC/E. Para compartimientos corporales, se

Tabla 1. Características generales de niños desnutridos al al ingreso del estudio con estrés, y al egreso.

Parámetro*	Ingreso (n=44)	Egreso (n=44)
Sexo		
Masculino	40,9% (18)	40,9% (18)
Femenino	59,1 (26)	59,1 (26)
Edad (meses)	19,02±10,9	-
Peso (Kg)	7,18±2,3	8,23±2,4*
Talla (cm)	71,24±7,58	73,17±8,1*
Perímetro cefálico (cm)	42,96±2,6	44,70±2,8*
Perímetro braquial (cm)	11,50±1,6	13,17±1,4*
Motora gruesa (%)	46,45±17,0	68,70±11,9*
Motora fina (%)	46,45±16,7	64,50±15,3*
Lenguaje (%)	40,52±15,2	53,41±14,3*
Personal social (%)	45,16±18,1	65,27±14,0*
ZPT	-2,26±1,0	-1,30±1,20*
ZTE	-3,14±1,6	-2,8±1,49*
ZPE	-3,84±1,2	-3,52±5,81 ns
ZPC	-2,5±1,3	-1,17±1,42*
ZPB	-3,02±1,4	-1,42±1,26*
Hemoglobina (g/L)	11,22±2,20	11,90±1,4
Albumina (g/dl)	2,45±0,47	3,60±0,12*
Proteína C reactiva	13,47±2,1	5,27±0,33*
Transferrina (mg/dl)	117,27±21,3	230,02±60,8*
FNT α (pg/ml)	4,6±0,32	3,04±0,64*
IL-6 (pg/ml)	2,5±0,5	1,71±0,28*
IL-1 (pg/ml)	2,0±0,5	0,5±0,3*
α-1 Glicoproteína ácida (mg/dl)	153,2±6,7	87,95±4,89*
Infecciones por niño al ingreso	4	0

Resultado promedio±DS. *p≤0,05.
 ZPT: Puntaje Z Peso Talla; ZTE: Puntaje Z talla Edad; ZPE: Puntaje Z peso Edad;
 ZPC: Puntaje Z Perímetro Cefálico; Edad; ZPB: Puntaje Z Perímetro braquial Edad;
 FNT-α: Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6

evaluó la Superficie Braquial Total (SBT), Masa Magra (MM), Masa Grasa (MG) (Frisancho)²⁵. El pliegue cutáneo se evaluó con un plícometro (John Bull British Indicator, Ltd) con precisión de 0,2 mm. Se calcularon mediciones de ecuaciones nutricionales como el Índice de pronóstico nutricional (IPN)²⁶, Balance nitrogenado (BN), Balance Hídrico (BH), y Gasto Energético Basal (GEB). El desarrollo psicomotor por test de Denver²⁷. Se repitieron los cálculos a las tres semanas.

Bajo cuidado integral, multidisciplinario, con roles prediseñados, se controló el aporte progresivo de proteínas, calorías, 13 vitaminas, megadosis de vitamina A al primer día, pasado un día y al 14° día, vitamina B9 a dosis 5 mg al ingreso, luego 1 mg/día. Siete minerales: Ca, Mg, Se, Zn, I, Cu. Hierro en dosis bajas iniciales, luego incrementadas. El aporte dietético con

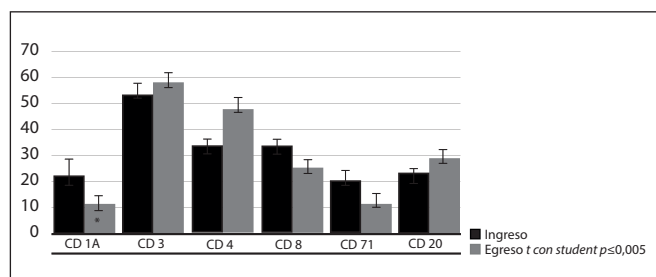


Figura 1. Evolución de poblaciones linfocitarias

Tabla 2. Principales correlaciones en la recuperación inmunonutricional de niños desnutridos graves (n=44).

Variable	Valor r (Valor p)	Variable
Proteína C Reactiva*	0,499 (≤0,001)	IL-6*
P/TZ†	0,395 (0,008)	FNT-α†
Perímetro braquial total*	0,616 (≤0,001)	Índice de pronóstico nutricional*
	0,586 (≤0,001)	Gasto energético basal*
	0,547 (≤0,001)	Masa magra*
Lenguaje†	0,405 (0,006)	Vitamina K†
Motora gruesa*	0,397 (0,008)	Kilocalorías*
Albumina*	0,407 (0,006)	Vitamina E*
Calcio*	0,558 (≤0,001)	Calcio†
Calcio†	0,456 (0,002)	IL-6†
Vitamina B9*	0,568 (≤0,001)	Calcio*
Vitamina B12*	0,425 (0,004)	CD 1A*
Zinc*	0,319 (0,035)	Proteínas*
	0,320 (0,034)	Recuento total de linfocitos
	0,318 (0,017)	Fagocitos†
	0,315 (0,037)	ZPC*
Zinc†	0,419 (0,005)	Superficie del timo†
Hierro*	0,413 (0,005)	Superficie del timo†
	0,345 (0,022)	CD4*
Vitamina K*	0,393 (0,008)	IL-6†
Vitamina K†	0,522 (≤0,001)	IL-6†
α-Glicoproteína*	0,401 (0,007)	Coordinación*
	0,441 (0,003)	Coordinación†
	0,416 (0,005)	Motora gruesa†
Transferrina*	0,510 (≤0,001)	Lenguaje*
Hemoglobina*	0,298 (0,049)	Lenguaje†

*Ingreso; †Egreso.
 ZPC: Puntaje Z Perímetro Cefálico; FNT-α: Factor de necrosis tumoral alfa;
 IL-6: Interleucina-6

programas computacionales adaptados.

Se realizaron predicciones, correlaciones de Pearson, *t de student*, con el programa SPSS® 19. El nivel de significación se estableció con valor en ≤0,05.

Resultados

De 1200 niños desnutridos, 44 niños fueron estudiados. Con un promedio de internación 22,32±1,68 días. Los datos clínico-laboratoriales de ingreso y egreso se exponen en la tabla 1, donde se evidencia que todos presentaron al inicio estrés, luego se apreció incremento progresivo de tolerancia a calorías, proteínas, vitaminas y minerales, con una significativa recuperación. Las correlaciones entre proteínas de fase aguda, poblaciones linfocitarias, aporte de calorías, proteínas, superficie del timo e indicador antropométrico P/T fueron significativas. Además se estimó la correlación del perímetro braquial total (PBT), tejido magro, graso y el aporte de hierro. La correlaciones de inmunidad, nutrientes, ecuaciones nutricionales, desarrollo psicomotor, se indican en la tabla 2.

Detectamos el beneficio de la monitorización inmunonutricional, en quienes tuvieron correlaciones significativas entre sí, las más importantes se muestra en la tabla 2. En el que se evidencia la correlación entre proteínas de fase aguda como el incremento de PCR como de IL-6, al inicio del tratamiento y esta desciende cuando se incrementa el aporte de Ca

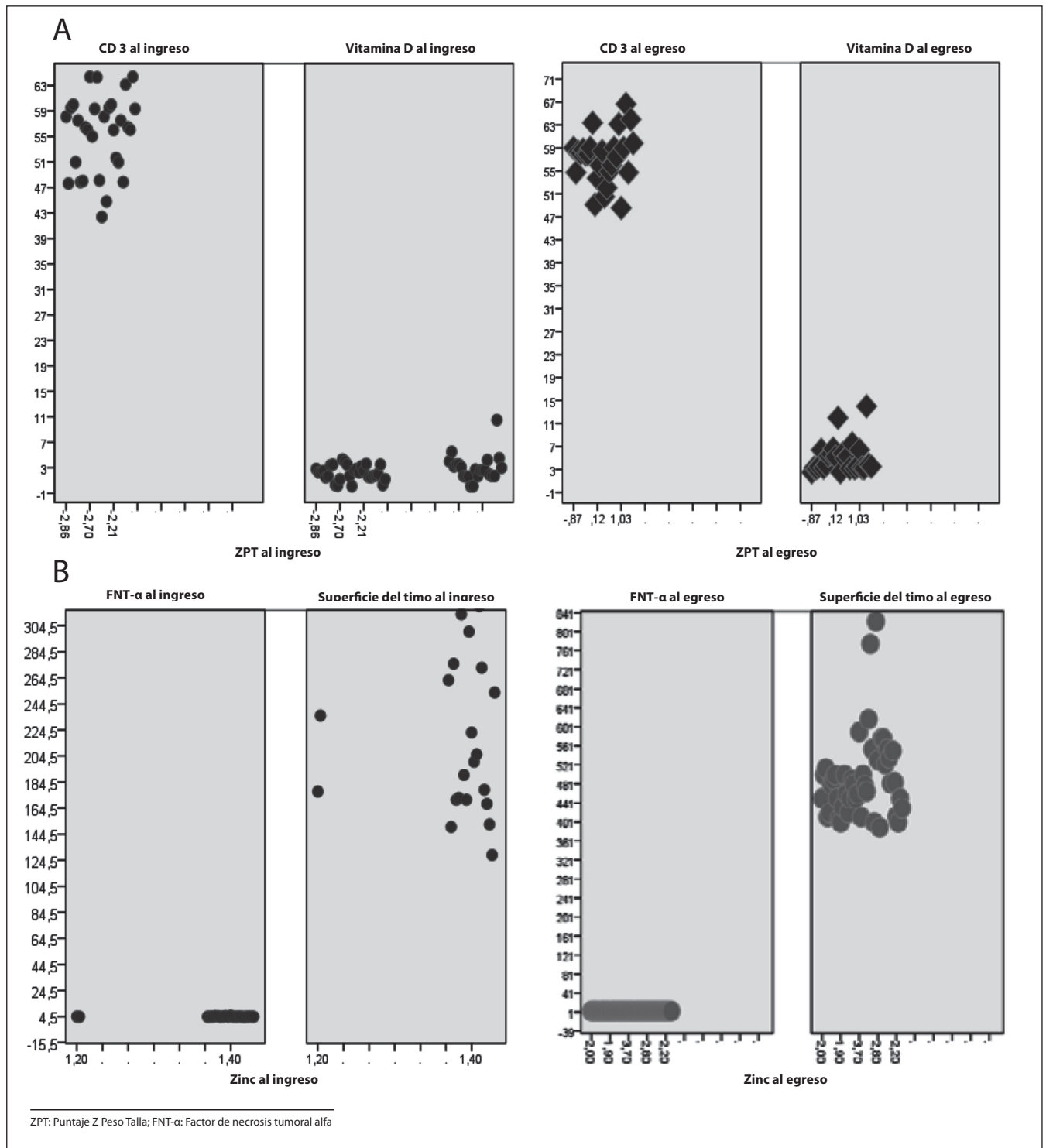


Figura 2. A Correlaciones entre vitamina D3, CD3 y puntaje Z peso talla, al ingreso y egreso. **B** Correlaciones entre factor de necrosis tumoral alfa, Timo y Zinc, al ingreso y egreso.

($p \leq 0,001$). También encontramos correlaciones de alfa glicoproteína ácida con el desarrollo psicomotor: área de coordinación, motora gruesa, pero esta vez disminuye cuando el niño o niña empieza a mejorar sus habilidades en estas áreas. Una correlación mejor se encontró cuando disminuye el FNT α al egreso, que aumenta el peso para la talla de los niños recuperados.

La cantidad de hemoglobina sigue mejor al desarrollo del lenguaje tanto al ingreso como al egreso ($p < 0,05$); al igual que los niveles de transferrina ($p \leq 0,001$),

El IPN, se correlacionó significativamente con el espesor del timo ($p \leq 0,001$), aunque tuvo también correlaciones buenas con albumina y transferrina. A nivel celular la mejor correlación se encontró de la vitamina B12, cuyo incremento

tuvo buena respuesta en la disminución de poblaciones imanduras CD1a. Asimismo las poblaciones linfocitarias CD4 estuvieron disminuidas mientras el aporte de hierro era bajo. El que mejor representa a los minerales fue el zinc, quien tuvo correlaciones buenas con fagocitosis, superficie del timo, recuento total de linfocitos. En la figura 1, se aprecia el resultado general de la recuperación de poblaciones linfocitarias. En la figura 2A se valora la correlación y predicción de poblaciones linfocitarias CD3 con el aporte de vitamina D fue significativa al igual que el calcio^{12,13}. En la figura 2B también se evalúa al Zinc, FNTa y timo al ingreso y al egreso.

Discusión

De la recuperación de las células inmunitarias, la glándula tímica y normalidad de proteínas inflamatorias nos permite inferir la buena acción de señalizadores, adecuada respuesta de receptores, transportadores²⁸. Al igual que ocurriría en las células somáticas, tejido óseo, tejido graso, monitorizados por antropometría y el tejido nervioso manifestado por aumento de puntajes en el desarrollo psicomotor. Lo que orienta la importancia de la suspensión del estrés sufrido por el niño/a quien promueve la normalización de proteínas de fase aguda, equilibrio de balances nutricionales y disminución de puntajes de mal pronóstico nutricional. Es necesario reconocer la necesidad de medir otras moléculas que estimulan o frenan

la comunicación y señalización celular, que en nuestro trabajo no se realizó. Las investigaciones demuestran que interviene en el crecimiento, la relación IGF-I/HG, que nosotros no pudimos evidenciar. De la misma manera se ha visto que el antígeno unido TCR/CD3 complejo carece de actividad catalítica intrínseca, en la carencia de proteínas y por lo tanto la iniciación de la señal es críticamente dependiente de la actividad de dos proteínas quinasas de tirosina: Lck, Zap-70. que no valoramos²⁹. A los nutrientes se atribuye un rol preponderante como el del calcio, apreciado en nuestro trabajo, ya que su rol es importante para la activación de las células T, y en la promoción de la señalización del TCR. La misma importancia parecería que tienen todos los micronutrientes como el zinc, vitamina A, ácidos grasos esenciales y otros de los cuales emergen estudios con evidencias científicamente probadas.

Por las consecuencias graves de la desnutrición infantil, el estudio muestra que sólo un abordaje multidisciplinario inmunonutricional monitoreado, con equipo de trabajo, que ponga énfasis en la interacción humana y el medio que rodea al niño, podría ofrecer una mayor calidad de tratamiento, recuperación y armonía de funcionamiento celular. Potencialmente extrapolable en la prevención de patologías agudas y crónicas.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias bibliográficas

- Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supura-renal capsules. Highley, London. 1855.
- Seyle H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936 138:32
- Seyle H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *Br J Exp Pathol* 1936 17:234-248.
- Gil A, Sanchez F. Tratado de Nutrición. En: capítulo 3 Comunicación intercelular: hormonas, eicosanoides y citoquinas. 2010: 45-81.
- Señalización celular. En: Gil Á, Sánchez de Medina Contreras F, Ruiz López MD, Maldonado Lozano J, et al. Tratado de nutrición. 2a ed. Madrid etc.: Médica Panamericana; 2010: 85-118.
- Mehra R, Khambadkone SM, Jain MK, Ganapathy S. Jejunal disaccharidases in protein energy malnutrition and recovery. *Indian Pediatr* 1994; 31(11): 1351-5.
- Castellanos H, Arroyave G. Role of the adrenal cortical system in the response of children to severe protein malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1961; 9: 186-95.
- Jambon B, Ziegler O, Maire B, Hutin MF, Parent G, Fall M, et al. Thymulin (facteur thymique serique) and zinc contents of the thymus glands of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(2): 335-42.
- Sevilla R, Sejas E, Zalles L, Belmonte G, Chevalier P, Parent G, Hildebrand K, Kollern P. Le "CLAPSEN", une démarche globale pour la réhabilitation nutritionnelle de l'enfant gravement mal nourri en Bolivie. *Cahiers Santé* 2000; 10: 97-102.
- Sevilla Paz Soldán Ricardo, Zalles Cueto, Lourdes, Arze, Mayra et al. Estudio comparativo de recuperación nutricional ambulatoria y a domicilio de niños desnutridos leves y moderados menores de cinco años. *Gac Med Bol* 2010; 33 (2): 5-10.
- Norman AW, Okamura WH, Bishop JE, Henry HL. Update on biological actions of 1alpha,25(OH)2-vitamin D3 (rapid effects) and 24R,25(OH)2-vitamin D3. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197(1-2): 1-13.
- Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147(12): 5542-8.
- Ebanks R, Roifman C, Mellors A, Mills GB. The diacylglycerol analogue, 1,2-sn-dioctanoylglycerol, induces an increase in cytosolic free Ca²⁺ and cytosolic acidification of T lymphocytes through a protein kinase C-independent process. *Biochem J* 1989; 258(3): 689-98.
- Napoli JL. Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1440(2-3): 139-62.
- Choi HS, Kim JW, Cha YN, Kim C. A quantitative nitroblue tetrazolium assay for determining intracellular superoxide anion production in phagocytic cells. *J Immunoassay Immunochem* 2006; 27(1): 31-44.
- Wu Q, Clark MS, Palmiter RD. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature* 2012; 483(7391): 594-7.
- López Oliva ME, Agis Torres Á, Muñoz Martínez E. Hormona de crecimiento, destete y estado nutritivo. *An R Acad Nac Farm* 2004; 70: 695-725.
- Mejía-Naranjo, W, M. Sánchez-Gómez, D. LeRoith. The growth hormone - Insulin-like growth factor-I axis and immunity. En: Matera L, Rapaport R. Growth and lactogenic hormones: Elsevier Science; 2002: 9-25.
- Michelin S. El oncogen c-erb (neu/her-2) en el cancer de mama humano importancia animal y práctica. *Oncogenes, Radiación y Cáncer* 2000; 1-28.
- Yamasaki H, Mesnil M, Omori Y, Mironov N, Krutovskikh V. Intercellular communication and carcinogenesis. *Mutat Res* 1995; 333(1-2): 181-8.
- Hosea HJ, Rector ES, Taylor CG. Age-related changes in p56lck protein levels and phenotypic distribution of T lymphocytes in young rats. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(1): 75-84.
- Hosea HJ, Rector ES, Taylor CG. Zinc-deficient rats have fewer recent thymic emigrant (CD90+) T lymphocytes in spleen and blood. *J Nutr* 2003; 133(12): 4239-42.
- Chevalier Ph, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Immunol* 1994; 3: 27-39.
- Frisancho AR, Klayman JE, Matos J. Influence of maternal nutritional status on prenatal growth in a Peruvian urban population. *Am J Phys Anthropol* 1977; 46(2): 265-74.
- Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC. Et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980; 139: 160-167
- Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 1967; 71(2): 181-91.
- Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JE, Heird WC, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6): 1409-15.
- Palacios EH, Weiss A. Distinct roles for Syk and ZAP-70 during early thymocyte development. *J Exp Med* 2007; 204(7): 1703-15.