

## Evaluación del estado nutricional-inflamatorio en niños afectos de fibrosis quística

A SARRIA CHUECA\*, G OLIVAN GONZALVO\*, A LAZARO ALMARZA\*, J FLETA ZARAGOZANO\*, A TOSAO SANCHEZ\*, J F ESCANERO MARCEN\*\*, L M ELOSEGUI ALBERDI\*\* y M BUENO SANCHEZ\*

\* Departamento de Pediatría.

\*\* Departamento de Biomedicina (área de Fisiología).  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

**Resumen.**—Los autores presentan un sistema de valoración del estado nutricional e inflamatorio en pacientes afectos de fibrosis quística (FQ) en fase de aparente inactividad de infección pulmonar, usando un sistema de índices basados en la cuantificación de algunas proteínas plasmáticas. Las tasas plasmáticas de cuatro proteínas viscerales (albúmina, prealbúmina ligada a tiroxina, proteína ligadora del retinol y transferrina), así como de cinco proteínas de fase aguda ( $\alpha$ -1-glicoproteína ácida,  $\alpha$ -1-antitripsina,  $\alpha$ -2-macroglobulina, haptoglobina y ceruloplasmina) se obtuvieron en un grupo control de 16 niños sanos y en otro de 14 niños afectos de FQ. Con las tasas plasmáticas proteicas del grupo control, el conocimiento de su valor biológico y, tras análisis estadístico-matemático, se determinaron las proteínas más sensibles, específicas e independientes para valorar el estado nutricional e inflamatorio, obteniéndose dos fórmulas sencillas que se denominaron índices pronósticos nutricional-inflamatorios (IPNI) A y B (IPNI A =  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida + haptoglobina/albumina + prealbúmina; IPNI B = haptoglobina/albumina). Del análisis de los resultados se puede deducir que los niños con FQ están afectos de un proceso inflamatorio, muy probablemente infeccioso. **PALABRAS CLAVE:** Fibrosis quística. Proteínas. Nutrición. Inflamación.

### EVALUATION OF THE NUTRITIONAL-INFLAMMATORY CONDITION IN CHILDREN SUFFERING FROM CYSTIC FIBROSIS

**Abstract.**—The authors present a system for the appraisal of the nutritional and inflammatory condition in patients suffering from cystic fibrosis (CF) in the phase of apparent inactivity of pulmonary infection, using a system of indices based on the quantification of some plasmatic proteins. The plasmatic appraisals of 4 visceral proteins (albumin, thyroxine-binding prealbumin, retinol-binding protein and transferrin) and, as well, of 5 proteins of the acute phase ( $\alpha$ -1-acid

glycoprotein,  $\alpha$ -1-antitrypsin,  $\alpha$ -2-macroglobulin, haptoglobin and ceruloplasmin) were obtained in a control group of 16 healthy children and in another of 14 children affected by CF. With the proteic plasmatic appraisals of the control group, the knowledge of their biological value and after a statistical-mathematical analysis, the most sensitive, specific and independent proteins were determined for evaluating the nutritional and inflammatory condition, obtaining two simple formulas which were denominated Nutritional-Inflammatory Prognostic Indices (NIPI) A and B (NIPI A =  $\alpha$ -1-acidglycoprotein + haptoglobin/albumin + prealbumin; NIPI B = haptoglobin/albumin). From the analysis of the results, it can be deduced that the children with CF are affected by an inflammatory process, very probably infectious. **KEY WORDS:** Cystic fibrosis. Proteins. Nutrition. Inflammation.

### INTRODUCCION

En niños con fibrosis quística (FQ) se encuentra incrementado el catabolismo proteico muscular, a diferencia de lo que acontece en los afectos de malnutrición proteico-energética (1, 2). La infección crónica, que parece estar invariablemente presente en estos niños, puede ser la base de esta alteración proteica (3, 4).

Varios parámetros antropométricos, inmunológicos y bioquímicos han sido propuestos para detección de los estados de nutrición e infección crónica. Los antropométricos (principalmente peso, talla, perímetro braquial y pliegues cutáneos), aun cuando son excelentes indicadores del estado nutricional, sin embargo, no aportan ningún dato sobre el estado inflamatorio (5). Los inmunológicos solamente identifican los fenómenos que acompañan al proceso. Además, son modificables por factores no nutricionales (6). Finalmente, los parámetros bioquímicos (balance nitrogenado, excreción urinaria de 24 horas, de creatinina o 3, metil-histidina), aunque proporcionan información del estado nutricional, carecen de la suficiente especificidad respecto al componente inflamatorio (7).

#### Correspondencia:

Antonio Sarriá Chueca.  
Hospital Clínico Universitario.  
Ayda. San Juan Bosco, 15.  
50009 Zaragoza.

Recibido: septiembre, 1988.

Aceptado: febrero, 1989.

En algunos estudios se han combinado diversos parámetros que analizan el estado nutricional con la finalidad de establecer índices pronósticos, pero omiten el componente inflamatorio que, *per se*, puede tener implicaciones nutricionales (8, 9). Otros, sin embargo, utilizan, en el diagnóstico y pronóstico de infección, únicamente parámetros inflamatorios, tales como reactantes de fase aguda, proteínas de origen hepático producidas ante respuestas inmunes, sin mencionar la vertiente nutricional (10, 11).

La determinación de algunas proteínas plasmáticas es un fácil y rápido procedimiento para evaluar el estado nutricional y defensivo del huésped en procesos que cursan con inflamación. Algunos autores las han utilizado en el ámbito pediátrico con esos fines, pero considerándolas de forma unitaria (12, 13). INGENBLEEK, al analizarlas en conjunto, ha propuesto unos índices pronósticos para la monitorización de adultos críticamente enfermos (14).

El objeto de nuestro trabajo es valorar el estado nutricional e inflamatorio en pacientes afectos de FQ en fase de aparente inactividad del componente pulmonar, con el uso de un sistema de índices, basados en tasas séricas de algunas proteínas plasmáticas, sensibles y específicas.

## MATERIAL Y METODOS

El material humano consistió en un grupo de 14 niños afectos de FQ (ocho varones y seis hembras), con edades entre cuatro y catorce años (media de  $7,9 \pm 3,7$  años) y un grupo control de 16 niños sanos (ocho varones y ocho hembras), con edades comprendidas en el mismo rango y edad media de  $8,5 \pm 3,2$  años.

Los pacientes con FQ eran controlados en el Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza y estaban recibiendo tratamiento protocolizado. No presentaban clínica de infección aguda en el momento del estudio. Los análisis del grupo control se obtuvieron tras consentimiento de los padres y de los propios pacientes.

En ambos grupos se determinaron las tasas plasmáticas de cuatro proteínas viscerales, albúmina, prealbúmina ligada a tiroxina, proteína ligadora del retinol y transferrina, así como de cinco proteínas, conocidas como reactantes de fase aguda, que fueron  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida,  $\alpha$ -1-antitripsina,  $\alpha$ -2-macroglobulina, haptoglobina y ceruloplasmina.

El método de laboratorio utilizado para la determinación de las proteínas séricas fue el de inmunodifusión radial (LC-Partigen®) para proteína ligadora del retinol, y el de inmunquímica en nefelómetro cinético Array Protein System (Beckman®) para el resto de las proteínas.

Obtenidas las tasas plasmáticas proteicas del grupo control, el conocimiento de su valor biológico, su análisis estadístico-matemático y, según INGENBLEEK, se determinaron las proteínas más sensibles e independientes con objeto de valorar no sólo el estado nutricional, sino también el inflamatorio. Con ellas se obtuvieron dos fórmulas sencillas que se denominaron índices pronósticos nutricional-inflamatorio (IPNI) A y B. En el numerador del A figura la suma de dos reactantes de fase aguda,  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y haptoglobina; en el denominador, la suma de dos proteínas viscerales, albúmina y prealbúmina. En el índice B consta, en el numerador, haptoglobina, y en el denominador, albúmina. Se

obtuvieron los valores medios del grupo control para ambas fórmulas, que sirvieron como patrón de referencia para compararlos con los obtenidos en el grupo de enfermos de FQ.

## RESULTADOS

En la tabla I se muestran las tasas séricas proteicas del grupo control y del grupo con FQ. Se aprecia que en el grupo control son superiores las tasas séricas de albúmina, prealbúmina y proteína ligadora del retinol, e inferiores las de transferrina respecto al grupo de FQ. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las de proteínas viscerales de ambos grupos. Respecto a las tasas de reactantes de fase aguda se observa diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de FQ en haptoglobina ( $p < 0,0001$ ),  $\alpha$ -1-glicoproteína-ácida ( $p < 0,001$ ), ceruloplasmina ( $p < 0,01$ ) y  $\alpha$ -1-antitripsina ( $p < 0,05$ ), no siéndolo para  $\alpha$ -2-macroglobulina.

En la tabla II se muestran los valores medios de los índices pronósticos nutricionales-inflamatorios A y B del grupo control (entre los que se observó una alta correlación) ( $p < 0,001$ ) y del grupo de FQ. Existe diferencia estadística altamente significativa a favor del grupo de FQ, tanto para el índice pronóstico nutricional-inflamatorio A como para el B ( $p < 0,0001$ ).

## DISCUSION

Estudios previos han identificado a las proteínas albúmina y prealbúmina como los mejores indicadores del estado proteico (15). La alta especificidad de la albúmina está contrarrestada por su pobre sensibilidad, lo que refleja que este marcador es inadecuado para el seguimiento diario de los cambios nutricionales. Por el contrario, la prealbúmina reacciona rápidamente ante alteraciones del estado proteico. Al parecer, la depleción proteica se inicia con la disminución del compar-

TABLA I: PROTEINAS DE LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y AFECTOS DE FIBROSIS QUISTICA

	Control		Fibrosis quística		p
	H	DS	H	DS	
Proteínas viscerales:					
— Albúmina .....	4,1	0,02	4,0	0,4	NS
— Prealbúmina .....	0,021	0,001	0,019	0,001	NS
— Proteína ligadora retinol .....	2,5	0,3	2,5	0,8	NS
— Transferrina .....	286,1	69,8	312,4	65,1	NS
Proteínas de fase aguda:					
— $\alpha$ -1-glicoproteína ácida .....	58,1	24,6	91,4	20,5	***
— $\alpha$ -1-antitripsina .....	162,5	35,7	205,7	43,9	*
— $\alpha$ -2-macroglobulina .....	246,6	36,9	246,0	26,2	NS
— Haptoglobina .....	50,7	28,8	202,5	67,2	****
— Ceruloplasmina .....	32,9	5,9	43,7	6,9	**

t Test de Student.

NS No significativo.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .

\*\*\*\*  $p < 0,0001$ .

**TABLA II: INDICES PRONOSTICOS NUTRICIONALES-INFLAMATORIOS (I. P. N. I.) EN PACIENTES DEL GRUPO CONTROL Y AFECTOS DE FIBROSIS QUISTICA**

	Control		Fibrosis quística		p
	H	DS	H	DS	
<b>IPNI-A:</b>					
$\alpha$ -1-GPA + haptoglobina/albumina + prealbúmina .....	26,17	9,14	71,52	15,39	< 0,0001
	r = 0,72				
	p < 0,001				
<b>IPNI-B:</b>					
Haptoglobina/albumina.	12,30	6,59	49,56	15,06	< 0,0001

$\alpha$ -1-GPA =  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida.

t Test de Student.

r de Pearson.

timiento proteico muscular, la cual va seguida de la que tiene lugar en el visceral (16). Estos hechos determinan un progresivo descenso, inicialmente, de la concentración de prealbúmina y más tarde de la de albúmina. Posteriormente, cuando se produce una eficiente restauración de las reservas proteicas, se origina una pronta elevación de la prealbúmina con subsecuente incremento en los niveles de albúmina. Ambos marcadores reflejan, con igual especificidad, el comportamiento proteico visceral, pero con diferente sensibilidad debido a sus distintas vidas medias biológicas.

Las cuatro variables seleccionadas, albúmina, prealbúmina,  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y haptoglobina, se han asociado en forma de índices, los cuales, al incorporar los indicadores más representativos del estado nutricional y de los fenómenos flogísticos, proporcionan al clínico una mejor comprensión del papel jugado por cada componente, que cuando se les considera de forma independiente. De esta manera incrementan su poder discriminatorio y predictivo.

La albúmina es el marcador bioquímico nutricional más comúnmente utilizado y está considerada como un reactante de fase aguda negativo, puesto que sus tasas plasmáticas disminuyen en presencia de infección (17). Debido a su larga vida media (T<sub>1/2</sub>: 15-20 días), responde lentamente ante variaciones del componente proteico (18), y por ello se le ha considerado menos sensible que la transferrina, con una vida media de ocho días (19). Por este motivo su asociación con otra proteína de vida más corta, puede aportar sensibilidad y especificidad. Dos marcadores nutricionales de vida corta, prealbúmina (T<sub>1/2</sub>: 2 días) y proteína ligadora del retinol (T<sub>1/2</sub>: 12 horas) tienen similar sensibilidad, aunque la última es más lábil y menos específica, con una dependencia específica, cual es la vitamina A (20, 21).

Es conocida la sensibilidad de haptoglobina y  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida como marcadores bioquímicos en la evolución de los procesos inflamatorios (22). La  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, aisladamente, es un reactante de fase aguda usado con gran frecuencia en pediatría (23, 24). La combinación de dos reactantes con diferentes

vidas medias ( $\alpha$ -1-glicoproteína ácida: cinco-siete días; haptoglobina: nueve-once días), permite ampliar la información del espectro flogístico. El reactante  $\alpha$ -1-antitripsina es muy sensible, pero su cuantificación, dado su polimorfismo genético, puede conducir a error en presencia de procesos inflamatorios (25).

Cuando coexiste infección y malnutrición en el mismo paciente, tal como sucede en FQ, se producen alteraciones metabólicas y hormonales, se redistribuyen los sustratos disponibles desde la periferia hacia órganos viscerales y se desarrollan nuevos cambios adaptativos (6). En esta alterada situación puede ser difícil determinar la proporción disminuida de proteínas viscerales resultante de la privación nutricional *per se* y la que es consecuencia del proceso inflamatorio.

Del análisis de nuestros resultados se puede deducir que los niños con FQ están afectados de un proceso inflamatorio, muy probablemente infeccioso. El mantenimiento, en el rango normal, de las tasas plasmáticas de albúmina y prealbúmina sugieren que no necesitan un mayor aporte proteico del proporcionado con el tratamiento protocolizado en nuestro Departamento.

El hecho de que las tasas séricas de  $\alpha$ -1-antitripsina encontradas en el grupo de FQ sean superiores respecto al grupo control se puede atribuir a la presencia de infección crónica del árbol respiratorio.

Los índices pronósticos nutricional-inflamatorios obtenidos pueden ser de gran ayuda al clínico, ya que permiten la evaluación del estado nutricional e inflamatorio de los niños afectados de FQ. Este sistema de índices, por su facilidad de obtención, economía y sensibilidad, se puede aplicar a otros grupos de patología en donde intervienen conjuntamente aspectos nutricionales e inflamatorios como lamblisis intestinal, malnutrición proteico-energética, enfermedad intestinal inflamatoria, entre otros.

## CITAS BIBLIOGRAFICAS

- MILLER, M; WARD, L; THOMAS, B J; COOKSLEY, W G E, y SHEPHERD, R W: «Altered body composition and muscle protein degradation in nutritionally growth-retarded children with cystic fibrosis». *Am J Clin Nutr*, 1982, 36: 492-9.
- MACKINTOSH, D A, y BUCHANAN, N: «Increased proteolytic activity in the plasma of patients with cystic fibrosis». *Aust Paediatr J*, 1985, 21: 299-300 (abstr).
- NEIJENS, H J; DUIVERMAN, E J; KERREBIJN, K F, y SINAASAPPEL, M: «Influence of respiratory exacerbations on long function variables and nutritional status in cystic fibrosis patients». *Acta Paediatr Scand (Suppl)*, 1985, 317: 38-41.
- HOLT, T L; WARD, L C; COOKSLEY, W G E, y SHEPHERD, R W: «Analysis of body protein synthesis and catabolism in cystic fibrosis: implications for optimizing nutritional management». *Aust Paediatr J*, 1985, 21: 299 (abstr).
- FLETA ZARAGOZANO, J; SARRIA CHUECA, A; AZNAR GRASA, A; GARCIA CASTRILLO, P, y BUENO SANCHEZ, M: «Estudios antropométricos en relación con la obesidad en población infantil de la ciudad de Zaragoza». Premio de Nutrición Infantil. Sociedad Aragonesa de Pediatría, 1983.
- MORTON, R E; HUTCHINGS, J; HALLIDAY, D; RENNIE, M J, y WOLMAN, S L: «Protein metabolism during treatment of chest infection in patients with cystic fibrosis». *Am J Clin Nutr*, 1988, 47: 214-9.

7. THOMPSON, G N, y TOMAS, F M: «Protein metabolism in cystic fibrosis: responses to malnutrition and taurine supplementation». *Am J Clin Nutr*, 1987, 46: 606-13.
8. BUZBY, G P; MULLEN, J L; MATTHEW, D C; HOBBS, C L, y ROSATO, E F: «Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery». *Am J Surg*, 1980, 139: 160-7.
9. HARVEY, K B; MOLDAWER, L L; BISTRAN, B R, y BLACKBURN, G L: «Biological measures for the formulation of hospital prognostic index». *Am J Clin Nutr*, 1981, 34: 2013-22.
10. PHILIP, A G S; SANN, L, y BIENVENU, P: «Proteínas de fase aguda en la enterocolitis necrotizante neonatal». *Acta Paediatr Scand* (ed esp), 1986, 3: 1139-40.
11. PEREZ-GONZALEZ, J M; VENTURA, P; SAMPER, M P; BIENDICHO, J R, y JORDAN, J: «Avances diagnósticos en la sepsis neonatal». *An Esp Pediatr*, 1984, 21 (5): 453-63.
12. SANN, L; BIENVENU, F; BIENVENU, J; BOURGEOIS, J, y BETHENOD, M: «Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein, and orosomuroid in neonates with bacterial infection». *J Pediatr*, 1984, 105: 977-81.
13. SOCHA, J; EGGERMONT, E; LARCHON, H; SEVLIGER, H, y EECKELS, R: «Plasma prealbumin in low birth weight infants». *Acta Paediatr Belg*, 1977, 30: 171-4.
14. INGENBLEEK, Y, y CARPENTER, A: «A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients». *Int J Vitam Nutr Res*, 1985, 55: 91-101.
15. INGENBLEEK, Y; DE VISSCHER, M, y DE NAYER, P H: «Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition». *Lancet*, 1972, 2: 106-8.
16. SOUTTER, V L; STEWART, P M, y GASKIN, K J: «Muscle protein degradation in cystic fibrosis». *Aust Paediatr J*, 1985, 21: 298-9 (abstr).
17. BELFRAGE, S: «Plasma protein patterns in the course of acute infectious disease». *Acta Med Scand*, 1963, 173 (Suppl 395): 1-169.
18. ROBBINS, J; CHENG, S; GERSHENGORN, M C, y cols.: «Thyroxine transport proteins of plasma: Molecular properties and biosynthesis». *Recent Prog Horm Res*, 1979, 34: 477-50.
19. SHETTY, P S; WATRASIEWICZ, K E; JUNG, R T, y JAMES, W P T: «Rapid-turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition». *Lancet*, 1979, 4: 230-2.
20. INGENBLEEK, Y; VAN DEN SCHRIECK, H G; DE NAYER, P, y DE VISSCHER, M: «Albumin, transferrin and thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition». *Clin Chim Acta*, 1975, 63: 61-7.
21. MOSKOWITZ, S R; PEREIRA, G; SPITZER, A; HEAF, L; AMSEL, J, y WATKINS, J B: «Prealbumin as a biochemical marker of nutritional adequacy in premature infants». *J Pediatr*, 1983, 102: 749-53.
22. FERNANDEZ ESPINA, C: «Proteínas de la fase aguda». En: «Las proteínas plasmáticas. Métodos de determinación y valor semiológico». Madrid. Bioselecta, S. A., 1987, pp. 46-51.
23. BIENVENU, J; SANN, L; BIENVENU, F; LAHET, C; DIVRY, P L, y COTTE, J: «Laser nephelometry of orosomuroid in serum of newborns: reference intervals and relation to bacterial infections». *Clin Chem*, 1981, 27: 721-6.
24. PHILIP, A G S: «Acute phase proteins in neonatal infection». *J Pediatr*, 1984, 105: 940-2.
25. PECAU, Y; FEIGELSON, J, y FEINGOLD, J: «Alpha-1-antitrypsin et mucoviscidose». *Sem Hôp Paris*, 1981, 57: 1306-9.