



CONSIDERACIONES SOBRE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN NIÑOS QUE COMPLEMENTARON SU ALIMENTACION CON B.P.C.

(Nota previa)

DR. AQUILES H. DELFINO (1), DR. RICARDO PECAROVICH (2), DR. SARANDÍ
BIDEGAIN (2) y PROF. DR. VÍCTOR H. BERTULLO (1)

El B.P.C. (Bio-proteo-catenolizado) de pescado, es un Concentrado Proteico de pescado (C.P.P.), obtenido por acción biológica de la levadura *Hansenula montevideo* sp. nov. (Bertullo, 1970), hipograso, ácido y cuyas proteínas hidrolizadas por la acción de la exo-proteasas del microorganismo, se encuentran bajo la forma de polipéptidos y aminoácidos libres en un 80-85%, manteniendo la relación de 60-40%, constituyendo el remanente proteico los polipéptidos estepogeninas.

Todos sus aminoácidos están bajo la forma L, únicos absorbibles por el monogástrico (Aebi, 1965) y fuera de aquellos que constituyen normalmente la molécula proteica, la levadura elabora *per-se*, nuevos aminoácidos tales como el Acido γ -aminobutírico y la L-Dopa (Bertullo y Alvarez, 1974 a) (Bertullo y Alvarez 1974 b). Es rico en vitaminas del Grupo B, principalmente B₆ y B₁₂ y mantiene todos sus microelementos en forma equilibrada, desde el momento en que la digestión del pescado y los pasos subsiguientes de elaboración, se llevan a cabo en recipiente cerrado, eliminándose únicamente en las etapas sucesivas, escamas, huesos, materia grasa y agua.

La proteína no es agredida físicamente, desde el momento en que todo el proceso durante la hidrólisis, se desarrolla entre 30° - 32° C. La grasa es eliminada por centrifugación y el secado es efectuado por sistema de spray, no alcanzando en la parte íntima de la partícula una temperatura mayor de 40° - 45° C, lo que la aleja del punto crítico de la desnaturalización.

La materia prima utilizada en nuestras experiencias, fueron merluza

1. Del Instituto de Investigaciones Pesqueras.
2. Investigadores asociados.

(*Merluccius merluccius hubbsi*), corvina (*Micropogon opercularis*) y pescadilla (*Cynoscion striatus*), aunque casi el 90 % fue elaborado con la especie citada en primer lugar, no sólo por razones de disponibilidad, sino que también por proporcionar un mejor producto final.

Según los casos, se utilizaron comprimidos de 0,5 g. de sustancia en un total de 0,7 g., o en diversas circunstancias, fue dispensado en polvo que se incorporaba directamente a las leches contenidas en las mamaderas.

Como consecuencia del estudio de 10 niños (entre 4 y 5 meses de edad con distrofia de primer grado) que fueron tratados con alimentación hiperproteica a base de B.P.C. (1 g/kilo peso/día) se comprobó colateralmente una reacción en las inmuno-globulinas en cinco de ellos, que nos llamó la atención.

Nuestro estudio se basaba fundamentalmente en la recuperación clínica y de laboratorio de estos niños que recibían la dieta citada.

Las cifras de inmuno-globulinas no eran significativamente bajas, aun teniendo en cuenta que se trataba del período de hipogamma transitoria, pero hubo en ella una movilización en más, que como ya dijimos produjo nuestro interés.

El ingreso a Sanatorio había sido motivado en todos los casos por trastornos digestivo-nutritivos agudos o disalimentación (Tabla N° 1). Sólo uno de ellos tuvo un cuadro infeccioso leve en el curso del tratamiento. Todos mejoraron clínicamente.

Se llevó entonces a cabo una etapa posterior que podemos considerarla como de alimentación hiperproteica con B.P.C., en aquellos casos que tenían como común denominador un cuadro clínico caracterizado por las frecuentes infecciones faríngeas, faringo-amigdalinas, nasales, bronquiales, bronco-pulmonares, óticas, dérmicas u otras localizaciones o cuadros que como los anteriores nos llevaron al planteamiento de una deficiencia inmunitaria.

De los exámenes, como veremos posteriormente, surgió que había un grupo de casos dentro de estos cuadros clínicos en los que existía una concordancia con los exámenes de laboratorio, es decir, con valores bajos de inmuno-globulinas y otro grupo en las inmuno-globulinas tenían las cifras habituales para niños normales de esa edad y en algunos casos, elevadas. (Tabla N° 2).

Al principio se solicitaron como exámenes básicos, proteinograma electroforético e inmunograma cualitativo. Posteriormente, cuando se pudo efectuar la técnica correspondiente, se realizaron inmunogramas cuantitativos. En muchos de los casos, falta uno u otro de estos exámenes, dado que se trataba de niños que no estaban bajo nuestro control y aun en los que tra-

TABLA 1

CASOS EN QUE EXISTIO MOVILIZACION
DE INMUNOGLOBULINAS

Nombre y C. Asis- tencial	Edad	Fecha examen	Hemat.	Hb.	Tiempo ingest. B.P.C.	Proteino-grama electroforético	
						albúmina	gamma- globulina
José Z. (A.F.) *	4 m.	22-7-68	35	10	1 ½ m.	3,08	1,09
		28-8-68	38	11		3,11	1,16
Silvia O. (H.P.R.) **	5 m.	19-7-68	27	8,8	1 ½ m.	2,35	0,86
		20-8-68	39	12,1		3,40	1,88
Waldemar R. (H.P.R.)	5 m.	19-7-68	40	12,1	1 ½ m.	3,62	0,74
		28-8-68	43	14		4	1,68
Fernando F. (H.P.R.)	4 m.	19-7-68	44	12,2	1 ½ m.	3,48	0,80
		20-8-68	39	12,6		3,90	1,14
Walter R. (H.P.R.)	4 m.	19-7-68	42	12,3	21 d.	3,14	0,94
		20-8-68	45	14,8		3,90	1,20

- * A.F. Asignaciones Familiares.
** H.P.R. Hospital Pereira Rossell.

tamos nosotros, los exámenes fueron realizados por tres laboratorios distintos debido a que estos niños eran atendidos justamente en tres instituciones asistenciales, teniendo cada una de ellas sus propios técnicos laboratoristas.

La alimentación de estos niños estuvo controlada por nosotros, no provocando ninguna dificultad, dado a que pertenecían a una escala socio-económica considerada como de buena o muy buena en adelante.

Todos estos niños mejoraron clínicamente y algunos en forma espectacular, según la comunicación de los 6 médicos tratantes que nos enviaron a estos niños. Dejamos constancia de que uno de nosotros (A.H.D.) era médico de 9 de ellos.

Es interesante destacar, por ejemplo, que Alexandra M. (4 años), Gisselle P. (6 años), Francisco M. (3 años y medio) habían sido tratados con la terapéutica habitual para una deficiencia inmunitaria, durante 2 años como mínimo; como en el caso de Francis M. y un máximo de 4 años como en el caso de Gisselle P. Hubo en ellos, como en todos los demás, primero una mejoría clínica comprobada prácticamente al mes de tratamiento con B.P.C.

TABLA 2

GRUPO DE NIÑOS CON VALORES BAJOS DE INMUNOGLOBULINA

Nombre y centro asistencial	Edad	Duración del tratamiento con B.P.C.	Fecha del examen	Electro sobre papel y glob		Método de difusión radial		
				Alb	Y glob	mgr % Ig.G	Ig.A	Ig.M
Alejandro A. (particular)	8 meses	3 meses	14.8.67	3.20	0.54	Presente	Presente	Presente
			14.12.67	3.78	1.19	(N 906)	(N 120)	(N 41)
Alejandra M. (CASMU)	4 años (5 años)	(sin tratamiento) B.P.C. 3 m	5.11.72	3.76	0.54	825	110	50
			5.2.73	3.70	0.78	750	135	60
			(27.9.73)	3.70	0.54	(N 901)	(N 134)	(N 52)
			1680	370	88			
M ^a Cecilia A. (CASMU)	2 años	2 meses y medio	2.10.72	3.54	0.30	(N 708)	(N 89)	(N 65)
			23.12.72	3.40	1.20	925	20	52
				1350	104	140		
M ^a Emilia (CASMU)	9 meses	4 meses	5.2.73	4.10	0.26	(N 488)	(N 44)	(N 47)
			27.9.73	3.45	0.70	480	45	80
						1890	170	115
						(N 650)	(N 67)	(N 56)
Raúl B. (CASMU)	14 meses	3 meses	27.12.72	3.52	0.32	(N 640)	(N 67)	(N 56)
			23.4.73	3.70	0.91	700	60	90
				1500	78	125		
Hugo Marcelo M. (Asig. Fam.)	16 meses	2 meses	23.1.73	3.92	0.25	(N 640)	(N 67)	(N 56)
			28.3.73	3.69	0.84	720	70	80
Amanda P. (IMPASA)	4 años	2 meses	6.6.72	3.40	0.37	(N 954)	(N 131)	(N 54)
			10.11.72	3.60	0.79	800	260	42
Gisselle P. (CASMU)	6 años	3 meses	10.6.73	3.50	0.48	(N 906)	(N 120)	(N 41)
			20.9.73	3.65	0.68	550	180	160
						900	240	190
Francisco M. (IMPASA)	3 años y 4 meses	3 meses	21.7.71	3.70	0.80	(N 906)	(N 120)	(N 41)
			9.10.71	3.10	1.03	550	180	160

TABLA 2 (Cont.)

GRUPO DE NIÑOS CON VALORES BAJOS DE INMUNOGLOBULINA

Nombre y centro asistencial	Edad	Duración del tratamiento	Fecha del examen	Electro sobre papel Alb y glob	Método de difusión radial			
					mgr % IgG	IgA	IgM	
Pedro M. (Asig. Fam.)	16 meses	4 meses	2. 3. 68 10. 9. 68	2.45 3.90	1.05 1.28	Presente	Ausente	Presente
						Presente	Presente	Presente
Emilio R. (IMPASA)	5 años	2 meses	7. 2. 73 22. 6. 73	3.70 4.05	0.84 1.33	(N 306) 800 1380	(N 120) 70 260	(N 41) 68 79
Martín A. (IMPASA)	8 años	2 meses	30. 4. 73 5. 8. 73	3.25 3.90	0.60 1.10	(N 976) 950 1500	(N 213) 320 300	(N 55) 155 157
Carlos Martín D. (IMPASA)	1 año	2 meses	10. 4. 72 31. 8. 72	3.40 3.70	0.80 1.34			
Vicente M. (IMPASA)	8 años	35 días	1. 8. 72 16. 9. 72	2.35 3.60	0.80 1.20			
Alba Yanin O. (CASMU)	30 meses	40 días	31. 1. 74 20. 3. 74	3.80	0.56 0.76	106 U.I./ml	25 U.I./ml	120 U.I./ml
						103 U.I./ml	964 U.I./ml	115 U.I./ml
Jorge D. (CASMU)	8 años	40 días	11. 6. 73 23. 1. 74	4.20	0.49 1.30	700 mgr %	50 mgr %	No se dosificó 105 U.I./ml
						1300 mgr %	240 mgr %	80 mgr %

TABLA 2 (Cont.)
GRUPO DE NIÑOS CON VALORES BAJOS DE INMUNOGLOBULINA

Nombre — Sexo — Edad	Duración del tratamiento	Fecha del examen	Electro sobre papel Alb	Electro sobre papel γ glob	Método de difusión radial mgr % IgG	IgA	IgM
G. I. (varón, 6 años)	6 meses	10.12.72	4.15	0.32			
		20.3.73	3.65	0.99			
		10.11.73	4.04	1.50			
G. C. (varón, 9 meses)	2½ meses	28.9.73	3.50	0.22	64 V.I.	26 V.I.	125 V.I.
		10.12.73	3.80	1.21	107 V.I.	99 V.I.	98 V.I.
M. F. F. (mujer, 11 m.)	2 meses	23.1.74	3.64	0.25	85 V.I.	35 V.I.	60 V.I.
		24.4.74	3.90	1.15	98 V.I.	96 V.I.	97 V.I.
S. B. (varón 11 meses)	2 meses	3.1.74	3.74	0.57	64 V.I.	20 V.I.	105 V.I.
		10.4.74	4.00	1.12	93 V.I.	96 V.I.	107 V.I.

A posteriori se acentuó esta mejoría y aparecieron los datos de laboratorio que la confirmaron.

Entre estos niños había uno que era quirúrgico (Vicente M.). Había sido intervenido por apendicitis, complicándose posteriormente con un cuadro oclusivo por vólvulo, por lo cual se le efectuó una resección intestinal con abocamiento cabo a cabo. Hace dos trayectos fistulosos con orificios de salida que rápidamente se transforman en zonas ulceradas dérmicas que tomaron cada vez mayor tamaño, coincidiendo con un vertiginoso descenso de su estado general. Se la habían aplicado transfusiones y toda terapia de sostenimiento. A los 15 días se fue de alta con la fístula cerrada y en vías de cierre de las zonas ulceradas. Había recibido 2 g. diarios de B.P.C. durante ese tiempo.

Generalmente hemos repetido la administración de B.P.C. a los 6 meses o al año durante 2 meses y en otros casos hemos prolongado esta terapia hasta los 4 meses (aunque los pacientes habían normalizado sus cifras de inmunoglobulinas) buscando la normalización e incremento de la albúmina. Esto sucedió en los casos de María E. M., María Cecilia A., Hugo Marcelo M. y Francisco M., que mejoraron todos en su albúmina en el tiempo previamente referido.

Grupo de niños con valores habituales de inmunoglobulinas para su edad y respuesta defectuosa frente a la agresión microbiana

Gastón M.— Nació el 25-3-66.

Al mes de nacido presenta impétigo ampolloso y panadizos. Al año comienza con frecuentes catarros bronquiales obstructivos alérgicos; posteriormente, urticaria.

A los 2 años y medio hace dos episodios de tumefacción parotídea unilateral, afebril, sin modificación de la fórmula sanguínea.

A los 3 años y medio, varicela atípica intensa.

A los 5 años y medio, mononucleosis intensa que produce una encefalitis a la semana con internación.

A los 5 años y 4 meses se solicita un inmunograma (2-3-71) a IMPASA, el que revela disminución de IgM y aumento de IgA IgG. Se le administra B.P.C. durante 2 meses. Presenta muy buena evolución. Repite B.P.C. por un mes en mayo de 1972. El 30-6-72 se solicita proteinograma e inmunograma al mismo laboratorio, obteniéndose los datos siguientes: aumento de IgG; IgA normal; IgM normal.

Continúa en estado general excelente y desde mayo de 1971 hasta la fecha no ha tenido más problemas, presentando sólo dos faringitis.

Marcelo P.— Nació el 20-3-68.

Desde el año de edad, frecuentes faringo-amigdalitis.

A los dos años neumonía.

A los 3 años y medio, pneumonía. Gran fragilidad frente a los frios. Frecuentes cuadros febriles faríngeos.

Proteinograma del 8-8-72. Albúmina: 3,34; γ -glob. 0,88.

Se le administra B.P.C. durante 2 meses.

Proteinograma del 20-12-72. Albúmina: 3,66; γ -glob. 1,33.

No hace más cuadros febriles, reacciona normalmente en sus defensas inmunitarias desde el punto de vista clínico. Sólo presenta toses del tipo espasmódico, que ceden con antialérgicos.

Ramiro R.— Nació el 6-1-72.

A los 5 meses comienza con cuadros faringoamigdalinos, a veces con componente bronquial que se prolonga entre 2-4 meses repitiéndose prácticamente cada 10 días.

Proteinograma del 4-10-72. Albúmina: 2,12; γ -glob. 1,08.

Inmunograma. Disminución marcada de IgA.

(Lab. IMPASA). Disminución de IgG. Aumento de IgM.

Se administra B.P.C. por 1 mes y medio.

El análisis del 20-12-72 da los resultados siguientes:

Proteinograma: Albúmina: 3,30; γ -glob. 1,20.

Inmunograma: IgG, IgA, IgM: normales.

Muy buen estado general. No hace más cuadros infecciosos a repetición. Sólo ha tenido dos cuadros bronquiales leves con febrícula, tratados con antibióticos que retrocedieron en seguida durante mayo y julio de 1973.

Diego C.— Nació el 18-4-63.

Crecimiento y desarrollo normales.

Desde los dos años, cuadros de bronquitis espasmódica que configuran un asma declarada. Desde los 3 años. Tratado desde los 9 años recibe diariamente corticoesteroides en dosis que oscilan término medio entre 10 a 15 mgr.

Examen de laboratorio (IMPASA) del 5-4-73. Disminución de IgM. IgA, IgG normales.

Se le administra B.P.C. A los 15 días no necesita más cortisona, por primera vez en dos años. A los 3 meses necesita antialérgicos pues se esbozan cuadros asmáticos que retroceden y no llegan a ser totales con la medicación antedicha.

Examen del 10-7-73. Inmunograma normal.

Actualmente ha pasado sin crisis asmáticas desde que comenzó con el B.P.C. (que interrumpió por 3 meses). Se mantiene con 1 mgr. de cortisona vía oral y a veces antialérgicos comunes. Recibe autovacuna.

Marcelo A.— Nació el 9-6-72.

A los tres meses comienza con resfriados, faringitis a repetición y otalgias. Visto por el Dr. Gabriel Mendoza diagnostica vegetaciones, faringe roja,

amígdalas congestivas, tímpanos inflamados. Se plantea extirpación de vegetaciones.

9-10-72. Proteinograma: Albúmina 3,55; γ -globulina 1,26. Inmunograma cuantitativo: IgG, 600 mgrs.; IgA, 60 mgrs.; IgM 47 mgrs. (IMPASA).

Se administra B.P.C. durante 3 meses.

Hay mejora muy evidente del estado general, a los 20 días de ingerir B.P.C. Las infecciones no se repiten, más que una vez, las que retroceden sin necesidad de administrar antibióticos. El 26-5-73 es sometido nuevamente a revisión médica, comprobándose que han disminuido las vegetaciones, la faringe está normal, no presenta amigdalitis, los tímpanos están normales. Se decide extirpar las vegetaciones. Al presente continúa en un muy buen estado general.

Fernando R.—Nació el 31-1-68.

A los tres meses es internado por deshidratación grave con hipertermia. Repite este cuadro por 2 veces consecutivas. Hace fiebre intermitente.

A los dos años presenta mononucleosis, hipertrofia amigdalina, a lo que se les atribuye la fiebre. Durante los 4 años recibió gran cantidad de antibióticos. El último cuadro febril dura 20 días, siendo tratado intensamente con antibióticos y carpa refrigeradora.

El 20-1-72 se efectúa consulta con el Dr. Delfino quien solicita proteino e inmunograma y luego de la extracción de sangre, se le inyectan 3 mls. de inmunoglobulina, reaccionando favorablemente en 24 horas.

Inmunograma cualitativo: Disminución de IgG, IgM y albúmina. IMPASA.

Se comienza la administración de B.P.C.

A los 45 días de estar ingiriendo el producto sufre quemaduras de 1º y 2º grado de mediana extensión que deben ser atendidas por el cirujano plástico Dr. A. Negrín, las que evolucionaron rápidamente con sorpresa de dicho colega, que no tuvo que efectuar injertos como pensó oportunamente.

Proteinograma: Albúmina 3,60; γ -globulina 1,45.

Inmunograma: Normal. IMPASA.

Excelente evolución.

En resumen, nuestra experiencia se ha desarrollado de la manera siguiente:

Se comenzó efectuando alimentación hiperproteica con B.P.C. en niños con distrofia de primer grado, por desalimentación o diarrea leve, de donde surgió la interrogante que este producto tendría alguna influencia sobre el aparato inmunitario (Delfino y col. 1968).

Luego se trabajó con niños que clínicamente tenían o se podía sospechar que tuvieran alteraciones de la respuesta inmunitaria a las infecciones sin trastornos significativos en cuanto a su crecimiento o desarrollo, perteneciendo todos ellos a una escala socio-económica de buena a muy buena en adelante.

De esta etapa surgió que había un grupo de niños con valores bajos de inmunoglobulinas y otro grupo con valores habituales para niños normales de la misma edad, aunque en muchos de ellos hubiere un desequilibrio cuantitativo de las inmunoglobulinas.

En los dos grupos de niños estudiados, hubo mejoría diaria en todos, o casi todos (ninguno empeoró), yendo desde buena hasta espectacular.

Es decir que:

- 1º Ninguno de ellos disminuye sus defensas inmunitarias.
- 2º Prácticamente todos mejoran clínicamente y algunos en forma espectacular.
- 3º En el grupo que tenían valores bajos de inmunoglobulinas, se movilizaron en los exámenes de laboratorio en el término de 20 a 70 días.

Dado que la metodología del estudio inmunológico no está incorporada a la asistencia mutualizada de nuestro país y que por otra parte es imposible en los presentes momentos un estudio inmunológico completo, pues las técnicas no han podido ser desarrolladas en su totalidad en nuestro medio, somos conscientes de esta insuficiencia en nuestro trabajo.

Deseamos destacar que cinco de estos niños habían sido tratados por colegas con la terapéutica habitual para las hipogammaglobulinemias, algunos de ellos durante casi 4 años y que luego de 2-3 meses de administración de B.P.C. (término medio) mejoraron su estado clínico y normalizaron sus exámenes de laboratorio, volviéndolo a repetir estas dosis por 1-2 meses en el año que siguió al inicio de su administración.

También es fundamental dejar establecido que todos estos niños, los que mencionamos anteriormente, y todos los que tenían desequilibrio en sus inmunoglobulinas, mantuvieron los valores normales alcanzados al año o años después de realizado el tratamiento y que hacemos refuerzos de B.P.C. a único título de sostén terapéutico.

Creemos interesante analizar desde un punto de vista crítico los resultados obtenidos. Es indudable la respuesta beneficiosa que se logra por el aporte específico del B.P.C. (aminoácidos, oligopéptidos, oligoelementos) ya que prácticamente todos los pacientes mejoraron sus condiciones clínicas en el sentido de un manejo adecuado de la agresión infecciosa. Existe un grupo de pacientes que antes del tratamiento presentaba cifras bajas de inmunoglobulinas séricas, las cuales se normalizaron y en algunos ascendieron a valores superiores a los normales luego de la ingestión del B.P.C.

Frente a este grupo se encuentra otro con valores de inmunoglobulinas séricas elevadas antes de toda terapéutica, lo cual sugiere que sería una sim-

plificación errónea suponer que la acción del B.P.C. es pura y exclusivamente favorecer las síntesis de las inmunoglobulinas.

Teniendo en cuenta el complicado mecanismo defensivo frente a la agresión microbiana en el cual la síntesis proteicoenzimática juega un rol fundamental, nuestro propósito futuro es estudiar los componentes inespecíficos (fagocitosis, opsoninas, etc.) y específicas (humoral y celular) de la respuesta inmune antes y después del aporte del B.P.C., ya que al disponer el organismo de aminoácidos, aligopéptidos y oligoelementos de la calidad que ofrece el B.P.C. es lícito suponer que éstos actúan simultáneamente en los distintos eslabones de la respuesta inmune.

En este sentido creemos que se abre un amplio abanico de posibilidades las cuales serán motivo de futuros trabajos de investigación.

BIBLIOGRAFIA

- AIBA, S.; HUMPHREY, A. E. and MILLIS, N. 1965.— Biochemical Engineering. Chapter 3.3.3. The fermentation pathway. Academic Press, N.Y. USA. 63-64.
- BERTULLO, V. H. 1970.— Protein Hydrolysis. U.S. Patent N° 3.516.349.
- BERTULLO, V. H. y ALVAREZ, C. 1974 a).— La producción de Acido γ -aminobutírico por *Hansenula monteideo* nov. sp (Bertullo). Utilizando el pescado como sustrato. *Rev. Inst. Invest. Pesq.*, 2(3).
- BERTULLO, V. H. y ALVAREZ, C. 1974 b).— Información no publicada.
- DELFINO, A. H.; CAILLABET, E.; BIDEGAIN, S.; GOMEZ RICON, M.; BERTULLO, V. H.; ALVAREZ, C.; MORIS, A. y CORBO, M. 1968.— El Bioproteocatenolizado (B.P.C.) de pescado en la recuperación del niño desnutrido. *Rev. Inst. Invest. Pesq.* Montevideo, 2(2): 173-190.