

## Alteraciones de la inmunidad celular, estado de nutrición y déficit de zinc en la cirrosis hepática etílica

L. Rodríguez Félix, A. Martín Santana, J. Gutiérrez Fernández y E. Zamora-Madaria

Departamento de Medicina Interna (II Cátedra de Patología Médica), Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz.

Policlínicos de la Facultad de Medicina. C/ Dr. Marañón, s/n. Cádiz.

En 45 pacientes con cirrosis hepática etílica y 15 voluntarios sanos se determinaron las concentraciones de linfocitos totales, T, B y nulos, así como las respuestas de hipersensibilidad cutánea retardada (HCR) y se correlacionaron con el índice clinicobiológico de Orrego, el estado de desnutrición y las tasas séricas de zinc, con el objeto de demostrar el papel que desempeñan estas alteraciones en el deterioro de la inmunidad celular que presentan estos enfermos. Los linfocitos totales no experimentan modificaciones en los estadios iniciales de la cirrosis, disminuyendo su número significativamente conforme avanza el grado de insuficiencia hepatocelular (IH). La reducción del número de células T se intensifica con el grado de IH, asociándose a una caída significativamente menor para las células nulas. El estudio de las respuestas de HCR fue normal en el 35,5 % de enfermos, anergia relativa en el 33,3 % y el 31,1 % fueron anérgicos. El número de linfocitos totales, T y respuestas de HCR se correlacionaron con el grado de IH, con el estado de desnutrición, en especial con el compartimento proteico muscular, y con las tasas séricas de zinc. Estos resultados sugieren que las citadas alteraciones desempeñan un papel importante en el deterioro de la inmunidad celular de estos pacientes, siendo de interés en el futuro comprobar la mejoría que sobre la misma puede obtenerse mediante una dieta adecuada y suplementos de zinc, con el fin de reducir la incidencia de infecciones bacterianas que complican el curso de la enfermedad.

Disorders in cell-mediated immunity, nutritional state and zinc deficiency in alcoholic cirrhosis of the liver

In 45 patients with alcoholic cirrhosis of the liver and in 15 healthy volunteers the total lymphocyte concentration, T, B and null cells were determined as well as the delayed hypersensitivity skin reactions (DHSR). The results were correlated with Orrego's clinico-biological index, the state of depauperation and the zinc serum levels in order to demonstrate the role that these disorders play in lowering cell-mediated immunity presented by these patients. The total lymphocytes did not show any change during the initial stages of cirrhosis but decreasing their number significantly while the degree of hepatocellular insufficiency (HI) worsens. The T cell reduction follows the severity of HI along with a lesser drop of the null cells. The study of the DHSR was normal in 35.5 % of the patients while relative anergia was seen in 33.3 % and 31.1 % of the patients were anergic. The number of total T lymphocytes and the DHSR were correlated well with the degree of HI, the state of depauperation, and specially with muscular proteic compartment and with the zinc serum levels.

The results suggest that the aforementioned alterations have an important role in decreasing these patients cell-mediated immunity. Therefore it would be of future interest to evaluate the improvement which could be obtained by adequate zinc supplements in order to reduce the incidence of bacterial infections which complicate the course of this disease.

(*Rev Clin Esp* 1987; 180:496-501)

### Introducción

Los pacientes con cirrosis etílica poseen un sistema inmune defectuoso, habiéndose descrito alteraciones tanto en la vertiente humoral<sup>1,3</sup>, como en la celular, la cual presenta un deterioro de las respuestas de hipersensibilidad cutánea retardada (HCR)<sup>4-7</sup>, una respuesta blastogénica de los linfocitos frente a mitógenos disminuida<sup>8-10</sup> y una capacidad mermada de estos linfocitos para formar rosetas espontáneas<sup>4,11,12</sup>; circunstancias que pueden explicar la susceptibilidad de estos pacientes para contraer infecciones<sup>13,16</sup>.

En el curso de la cirrosis etílica se han observado estados nutricionales deficientes<sup>17,22</sup> y bajos niveles séricos de zinc<sup>23,26</sup>, situaciones ambas que pueden influir desfavorablemente sobre el sistema inmune<sup>27-36</sup>. En el presente trabajo se estudia el papel que puede desempeñar la insuficiencia hepatocelular, la desnutrición y el déficit de zinc en el deterioro de la inmunidad celular de estos enfermos.

### Material y métodos

El presente estudio fue realizado en 45 enfermos (33 varones y 12 mujeres) con una edad media de  $51,2 \pm 7,3$  años. Todos eran portadores de una cirrosis etílica comprobada anatomopatológicamente, y fueron clasificadas en tres grupos, atendiendo al índice clínico-biológico (ICB) de Orrego et al<sup>37</sup>. El grupo I estuvo formado por 15 pacientes, todos

Correspondencia: Dr. E. Zamora Madaria.  
Avda. Cayetano del Toro, 21, 6.º 4 A. 11010 Cádiz.

Aceptado para su publicación el 21 de noviembre de 1986.

TABLA 1  
Linfocitos totales, T, B y nulos/ $\mu$ l en la cirrosis hepática etilica y controles

Grupo estudiado	Linfocitos totales/ $\mu$ l	Linfocitos T/ $\mu$ l	Linfocitos B/ $\mu$ l	Linfocitos nulos/ $\mu$ l
Grupo I n: 15	2.239 $\pm$ 311	1.380 $\pm$ 201	242 $\pm$ 39	615 $\pm$ 100
Grupo II n: 15	1.704 $\pm$ 371	1.025 $\pm$ 224	195 $\pm$ 38	477 $\pm$ 126
Grupo III n: 15	1.330 $\pm$ 405 (41 %)	722 $\pm$ 223 (48 %)	166 $\pm$ 49 (42 %)	442 $\pm$ 139 (28 %)
Controles n: 15	2.085 $\pm$ 555	1.438 $\pm$ 412	231 $\pm$ 56	416 $\pm$ 117
I/II	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,01
II/III	p < 0,01	p < 0,002	p < 0,05	p n/s
I/III	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01
I/Control	p n/s	p n/s	p n/s	p n/s
II/Control	p < 0,05	p < 0,01	p n/s	p n/s
III/Control	p < 0,002	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001

ellos con una cirrosis compensada, y un ICB inferior a 10; el grupo II, formado por 15 enfermos con una cirrosis moderadamente descompensada y un ICB entre 10 y 16; y el grupo III formado por 15 enfermos con una cirrosis marcadamente descompensada y un ICB superior a 16.

En el momento del estudio ningún paciente presentaba síntomas o signos clínicos ni biológicos de infección, no habían padecido intervención quirúrgica ni hemorragia reciente, no recibían medicación inmunosupresora alguna, ni tratamiento con diuréticos. Sólo un paciente del grupo II era portador del AgHBs. El grupo control quedó constituido por 15 voluntarios sanos (10 varones y 5 mujeres), con una media de 46,7  $\pm$  9,7 años, que en el momento del estudio no presentaron ninguna situación que comprometiera su estado inmune.

Tanto en los enfermos como en los controles se realizaron las siguientes determinaciones: cuantificación de linfocitos totales, T, B y nulos, a partir de sangre heparinizada mediante Kits de *Quantigen T B cell assay* (Bio-Rad), expresando los resultados en linfocitos/ $\mu$ l. La HCR se ensayó frente a cuatro antígenos (*Streptokinasa/Streptodornasa*, *Candida albicans*, *Tricofitina* y *PPD*), evaluándose el diámetro mayor de induración a las 48 horas, siendo positiva toda reacción igual o superior a 5 mm, evaluándose las respuestas en tres grados, siguiendo los criterios de Meakins et al<sup>38</sup>. Para la evaluación del estado nutricional de los pacientes se estudiaron los siguientes parámetros: 1) Compartimento de la grasa corporal mediante la medición del pliegue de la piel del tríceps (PPT) con adipómetro *Holtain*, expresándolo en porcentaje de normalidad de la población española<sup>39</sup>. 2) Compartimento proteico muscular mediante el perímetro del brazo (PB), a partir del cual se calculó su perímetro muscular (PMB) y su área muscular (AMB) mediante el normograma de Gurney<sup>40</sup>, siendo expresados en % de normalidad de la población española<sup>39</sup>. 3) Compartimento pro-

teico visceral mediante la determinación de las tasas séricas de albúmina y transferrina, esta última a partir de la fórmula de Bristian et al<sup>27</sup>; apreciando desnutrición cuando la albúmina estaba por debajo de 3 g/dl, y la transferrina inferior a 200 mg/dl. La desnutrición energético-calórica y proteica fueron clasificadas en leve, moderada y grave, según criterios previamente establecidos<sup>39</sup>. El zinc sérico fue determinado a partir de muestras de sangre extraídas en ayunas, con material libre de zinc, diluyendo el suero a la mitad (v/v) con Acationox al 1/50, realizando la lectura en un espectrofotómetro de absorción atómica (Perkin-Elmer 3010), a una longitud de onda de 212,8 nm.

El análisis estadístico aplicado en el estudio comparativo se efectuó según el método de la  $\chi^2$  con la corrección de Yates en algunos casos para la evaluación de variables cualitativas y de la prueba de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Las correlaciones estadísticas se establecieron con el coeficiente de correlación de Spearman y la prueba del coeficiente de correlación biserial puntual.

### Resultados

El número de linfocitos totales, T, B y nulos de los enfermos del grupo I no mostraron diferencias significativas frente a los controles. En el grupo II los linfocitos totales y linfocitos T fueron inferiores a los controles, no existiendo diferencias significativas para con los linfocitos B y nulos. Y en el grupo III el número de linfocitos totales, T, B y nulos fue inferior al de los controles (tabla 1).

La reducción de los linfocitos totales del grupo III con respecto al grupo I fue del 41 %; para los linfocitos T del 48 %; para los B del 42 % y para las células nulas tan sólo del 28 % (tabla 1).

TABLA 2  
Estudio nutricional de los pacientes con cirrosis hepática etilica

Población estudiada	Grasa corporal	Proteína muscular			Proteína visceral	
	PPT (%) <sup>*</sup>	PMB (%) <sup>*</sup>	AMB (%) <sup>*</sup>	Albúmina (gr/dl)	Transferrina (mg/dl)	
Grupo I n: 15	86,9 $\pm$ 14,1	99,6 $\pm$ 4,1	103,8 $\pm$ 9	3,2 $\pm$ 0,25	304 $\pm$ 65	
Grupo II n: 15	66,3 $\pm$ 30,4	92,8 $\pm$ 6,8	90,6 $\pm$ 12	3 $\pm$ 0,6	203 $\pm$ 61	
Grupo III n: 15	51,6 $\pm$ 28,3	87,3 $\pm$ 6,5	80,2 $\pm$ 11,9	2,8 $\pm$ 0,6	109 $\pm$ 39	
I/II	p < 0,02	p < 0,01	p < 0,01	p n/s	p < 0,001	
II/III	p n/s	p < 0,02	p < 0,05	p n/s	p < 0,001	
I/III	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	

<sup>\*</sup> Porcentaje de normalidad con respecto a la población española según edad y sexo<sup>39</sup>.

**TABLA 3**  
**Valores medios de los niveles séricos de zinc en los cirróticos y controles**

	Controles n: 15	Cirróticos total n: 45	Grupo I n: 15	Grupo II n: 15	Grupo III n: 15
Zinc (µg/dl)	106,8 ± 16,2	69,3 ± 14,3	82,6 ± 11,2	70,1 ± 7,8	55,2 ± 7,2
Controles/total		p < 0,001	I/II	p < 0,01	
Controles/I		p < 0,001	II/III	p < 0,001	
Controles/II		p < 0,001	I/III	p < 0,001	
Controles/III		p < 0,001			

El estudio de HCR en 16 pacientes (35,5 %) mostró una respuesta normal, 14 pertenecían al grupo I y 2 al II; 15 enfermos (33,3 %) presentaron una anergia relativa, 11 del grupo II, 1 del I y 3 del III; y 14 resultaron ser anérgicos (31,1 %), 2 pertenecientes al grupo II y 12 al III. En cuanto a las respuestas individualizadas por antígenos respondieron a la Varidasa 27 enfermos (60 %), a la Candida 16 (35,5 %), a la Tricofitina 17 (37,7 %) y al PPD 13 pacientes (28,8 %).

La desnutrición energético-calórica afectó a 33 pacientes (73 %) pertenecientes a los grupos II y III, de éstos 18 (40 %) eran leves, 13 moderadas (29 %) y 2 graves (4 %). La desnutrición proteica afectó a 23 cirróticos (51 %), con carácter leve a 13 (29 %), moderado a 8 (18 %) y 2 graves (4 %), también pertenecientes a los grupos II y III. De igual manera el deterioro del compartimento proteico visceral afectó a los grupos II y III (tabla 2).

El valor medio de las tasas séricas de zinc fue descendiendo progresivamente conforme se acentuaba el grado de insuficiencia hepatocelular, mostrando unos niveles los pacientes del grupo I superiores a los del

grupo II y éste a los del grupo III y todos ellos inferiores al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

Tanto el número de linfocitos totales, linfocitos T y las respuestas de HCR se correlacionaron de forma negativa con el grado de insuficiencia hepatocelular, evaluado por el ICB (r: -0,771, r: -0,764 y rbp: -0,983; p < 0,001) (fig. 1); y de forma positiva con el porcentaje de normalidad del PPT (r: 0,337, r: 0,337, rbp: 0,751; p < 0,05 y p < 0,01), con el porcentaje de normalidad del PMB (r: 0,514, r: 0,516, rbp: 0,868; p < 0,001) (fig. 2); con el porcentaje de normalidad del AMB (r: 0,522; r: 0,539, rbp: 0,98; p < 0,001), y con las tasas séricas de zinc (r: 0,546, r: 0,609, rbp: 0,896; p < 0,001) (fig. 3). Existió una asociación significativa entre la reducción de los linfocitos T y la presencia de esplenomegalia ( $\chi^2$ : 5,818; p < 0,02) y con la depresión de las respuestas de HCR ( $\chi^2$ : 8,4; p < 0,01) no existiendo correlación entre dichos parámetros.

**Discusión**

En nuestros pacientes los linfocitos totales no experimentan ninguna modificación en los estadios iniciales de la cirrosis hepática etílica, disminuyendo progresivamente en su número conforme avanza el grado de insuficiencia hepatocelular. Ello puede explicar la discrepancia observada en estudios previos, en el comportamiento del número de linfocitos totales, que aparece conservado en unos<sup>1,31,41</sup> y reducido en otros<sup>11,30,36,42</sup>; discrepancia que sólo reflejaría el mayor o menor grado de insuficiencia hepatocelular existente en la población estudiada.

La disminución que se produce en los linfocitos totales a medida que avanza la insuficiencia hepatocelular, se debe principalmente a una reducción en el número de linfocitos T, ya que ésta es proporcionalmente mayor que la de los linfocitos totales. Para los linfocitos B la caída es proporcionalmente similar a la de la población total; sin embargo, los linfocitos nulos disminuyen de una forma mucho menos marcada a la forma en que lo hace la población linfocitaria total.

En estas alteraciones que experimentan los linfocitos T en la cirrosis hepática etílica parecen intervenir mecanismos complejos y aún no bien esclarecidos, en los que es posible que participen por una parte, el secuestro de los linfocitos T en los órganos periféricos<sup>42, 44,49</sup>; y por otra parte la pérdida de su capacidad funcional o el déficit en su procesamiento tímico<sup>41</sup>. En efecto, Webb y McLachlan et al<sup>43,46</sup> observan en la hipertensión portal de origen extrahepático una reducción del número de linfocitos T, que no se aprecia en los enfermos esplenectomizados<sup>43</sup>, ya que parece debido a un secuestro de dicha subpoblación linfocitaria en

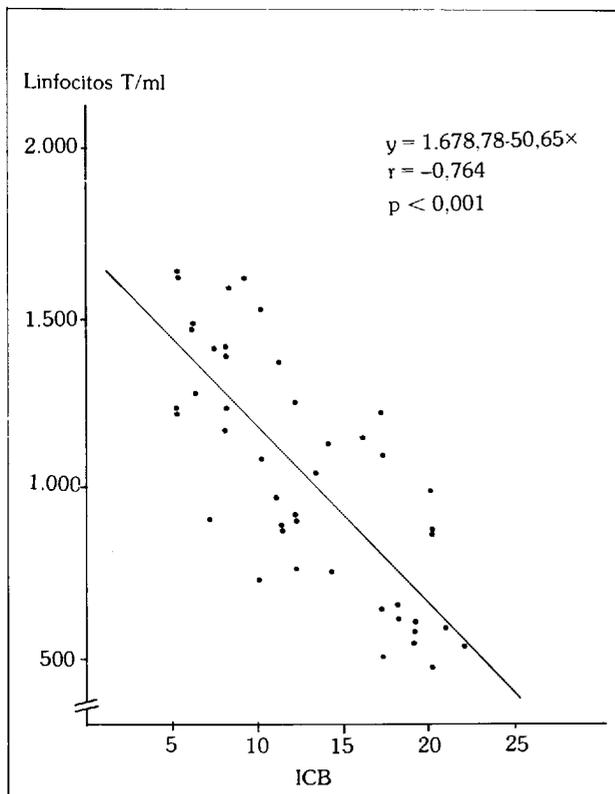


Fig. 1. Correlación entre el número de linfocitos T y el grado de insuficiencia hepatocelular en la cirrosis hepática etílica, según el índice clinicobiológico de Orrego (ICB).

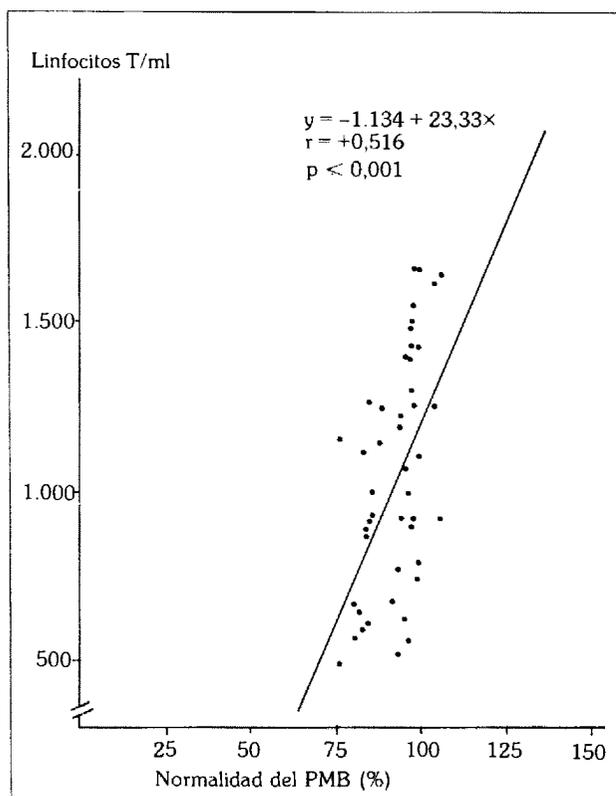


Fig. 2. Correlación entre el número de linfocitos T y el compartimento proteico muscular en la cirrosis hepática etilica.

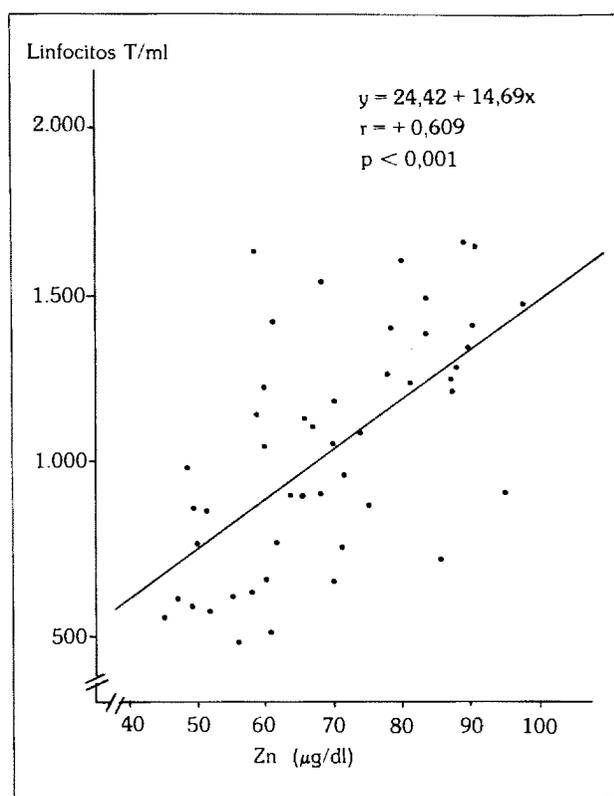


Fig. 3. Correlación entre el número de linfocitos T y las tasas séricas de zinc en la cirrosis hepática etilica.

el bazo. Es posible que este mecanismo esté involucrado en la cirrosis hepática con hipertensión portal, encontrándose en su favor la asociación altamente significativa que existe entre el déficit de los linfocitos T y la presencia de esplenomegalia. A este déficit puede también contribuir el secuestro hepático del linfocito T, cuya presencia ha sido observada en las biopsias hepáticas<sup>44-45</sup>, como reflejo de un posible mecanismo autoinmune<sup>47-49</sup>, o de otro mecanismo de naturaleza aún desconocida. Independientemente del secuestro del linfocito T en estos órganos, que incrementaría el recambio de estas células, otros mecanismos pueden estar relacionados con la reducción de esta subpoblación linfocitaria. Nuestros pacientes muestran junto a la disminución de los linfocitos T, unos linfocitos nulos que ven reducido su número de forma claramente más atenuada de lo que ocurre con la cifra total de linfocitos; lo que sugiere, que al menos en parte, esto se debe a que las células T sean bloqueadas por sustancias inhibitorias<sup>50, 51</sup>, cuya presencia ha sido demostrada en el suero de estos pacientes<sup>8</sup>; y/o de células T inmaduras como consecuencia de una capacidad reducida de los órganos linfoides a procesar los linfocitos T; como pone en evidencia el incremento que experimentan las células formadoras de rosetas espontáneas al incubarse las células nulas con timosina o levamisole<sup>41</sup>.

De acuerdo con otros autores<sup>4,7, 30, 52, 53</sup>, en nuestra serie se detectó una profunda depresión de la inmunidad celular evaluada por los tests de HCR, correlacionándose este trastorno con el grado de insuficiencia hepatocelular, como fue observado también por O'Keefe y Snyder et al<sup>30, 54</sup>. Aun cuando existe una

asociación estadísticamente significativa entre la reducción de los linfocitos T y el deterioro de las respuestas de HCR no hemos encontrado una correlación entre ambos parámetros, por lo que parece que a dicha perturbación contribuye no sólo las alteraciones cuantitativas sino otras de tipo cualitativas.

Las causas de estos trastornos inmunológicos en el curso de la cirrosis siguen siendo desconocidas, pero parecen relacionadas, de algún modo, con el daño hepático<sup>55-56</sup>; sin embargo, son difíciles de precisar, dado el gran número de alteraciones metabólicas que concurren en este proceso. En la cirrosis hepática, de acuerdo con estudios previos<sup>7, 28-32, 53, 57</sup>, hemos detectado frecuentemente una desnutrición proteocalórica tipo marasmo del adulto, ya que se establece fundamentalmente a expensas del compartimento de grasa y proteína muscular. Situación clínica en la que se ha observado una depresión de las respuestas de HCR<sup>7, 28, 57</sup> y reducción de la concentración de linfocitos totales<sup>29, 30</sup> sin alteración cuantitativa de los linfocitos T. Estos hechos y las correlaciones halladas fundamentalmente entre el compartimento proteico muscular, las pruebas de HCR, los linfocitos totales y los linfocitos T sugieren el papel que la desnutrición juega en el deterioro de la inmunidad de estos pacientes, fundamentalmente a través del déficit proteico, aun cuando también parecen intervenir el déficit calórico, vitamínico y de algunos oligoelementos<sup>58-61, 36</sup>.

En nuestros pacientes, de acuerdo con observaciones previas<sup>23-26, 36</sup>, se aprecia una disminución de los niveles séricos de zinc, que presentaron una correlación altamente significativa con los linfocitos T y las pruebas de HCR. Lo que sugiere que el déficit de este

oligoelemento representa un factor no único, pero sí de gran importancia en la aparición de estas alteraciones inmunitarias, sobre todo teniendo en cuenta que es esencial para la correcta maduración de los linfocitos<sup>34, 62-67</sup>. En este sentido, Solís Herruzo et al<sup>36</sup> comprueban que la administración de sales de zinc a pacientes cirróticos mejora algunos de los trastornos existentes en los linfocitos totales y linfocitos T, aun cuando los cambios obtenidos no fueron significativos. Lo que podría explicarse, como señalan los mismos autores, por una pauta de administración insuficiente, a la que podría contribuir la persistencia del estado de desnutrición y el grado evolutivo de la hepatopatía. Por ello, sería de interés en el futuro, con el fin de disminuir la incidencia de infecciones bacterianas que complican el curso de la enfermedad y juega un papel importante en la alta tasa de mortalidad, comprobar la mejoría que sobre las alteraciones inmunológicas pueden inducir, en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, la administración simultánea de una dieta adecuada y suplementos de zinc suficientes.

#### BIBLIOGRAFIA

- Martín Ceinos E, Arranz Pérez J, del Pozo Pérez MA, Velasco Alonso R. Aspectos inmunológicos de la enfermedad hepática crónica. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1984; 65:319-324.
- Zinneman HH. Autoimmune phenomena in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis* 1975; 20:337-345.
- Díaz-Rubio García M, Enríquez L, Erroz A et al: La conducta de la tercera y cuarta fracción del complemento (C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>) en las cirrosis hepáticas. *Rev Clin Esp* 1974; 134:319-322.
- Berenyi MR, Straus B, Avila L. T rosettes in alcoholic cirrhosis of the liver. *JAMA* 1975; 232:44-46.
- González San Martín F, Díaz-Rubio E, Díaz-Rubio García M, Martínez Moreno I, de Miguel Gallego JL. La hipersensibilidad retardada en las cirrosis postnecróticas y alcohólicas. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1978; 54:505-511.
- Straus B, Berenyi MR, Ji-Ming Huang, Straus E. Delayed Hypersensitivity in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis* 1971; 16:509-516.
- Berenyi Mr, Straus B, Cruz D. In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis* 1974; 19:199-205.
- Clement CS HSU, Leevy CM. Inhibition of PHA-stimulated lymphocyte transformation by plasma from patients with advanced alcoholic cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1971; 8:749-760.
- Young GP, Dudley FJ, Van der Weyden MB. Suppressive effect of alcoholic liver disease sera on lymphocyte transformation. *GUT* 1979; 20:833-839.
- Fernández-Noguez F, Verdiel J, Buendía E, Castell Rodellas A. El test de transformación linfoblástica (TTL) en la cirrosis hepática, estudio de los inhibidores séricos. *Med Clin* 1973; 60:208-211.
- Lang JM, Ruscher H, Hasselmann JP, Grandjean P, Bigel P, Mayer S. Decreased autologous rosette-forming T lymphocytes in alcoholic cirrhosis. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1980; 61:337-343.
- Pons Romero F, Rodríguez de Lope C, Sacristán MV, de las Heras G, San Miguel Joglar G. Linfocitos T en la hepatopatía alcohólica. Influencia de factores séricos. *Gastroenterol Hepatol* 1981; 4:18-24.
- Tor J, Accarino A, Guarner ML, Arnal J, Crespo E, Sierra E. Infección espontánea del líquido ascítico en pacientes cirróticos. Incidencia, características clínicas, bacteriológicas y mortalidad en un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1983; 81:53-56.
- Rimola A. Infecciones en la cirrosis hepática. Tratado de medicina práctica. *Medicine (segunda serie)* 1978; 2:113-122.
- Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteriemia in Laenec's cirrhosis caused by enteric organisms. *Ann Intern Med* 1964; 60:568-580.
- Javaloyas M, Ariza Cardenal J, Gudiol Munté F. La bacteriemia en el paciente con cirrosis hepática. Análisis etiopatogénico y pronóstico de 92 casos. *Med Clin (Barc)* 1984; 82:612-616.
- Mezey E. Liver disease and nutrition. *Gastroenterology* 1978; 74:770-783.
- Halsted Ch. Alcoholism and malnutrition. Introduction to the symposium. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2.705-2.708.
- Patek AJ. Alcohol, malnutrition and alcoholic cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:1304-1312.
- Korsten MA, Lieber CS. Nutrición en el alcohólico. *Clin Med Norteam* 1979; 5:961-970.
- Simko V, Connel AM, Banks B. Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:197-203.
- Sherlock S, Walshe V. Effect of undernutrition in man of hepatic structure and function. *Nature* 1948; 161:604-660.
- Halsted JA, Hackley B, Rudzki C, Smith JC. Plasma zinc concentration liver disease. *Gastroenterology* 1968; 54:1.098-1.105.
- Del Río Vázquez A, Rico Lenza H. Nuestra experiencia sobre deficiencia secundaria de zinc en patología humana. *Rev Clin Esp* 1981; 161:207-213.
- Weissmann K, Hoyer H, Christensen E. Acquired zinc deficiency in alcoholic liver cirrhosis: report of two cases. *Acta Dermatover (Stokolm)* 1980; 60:447-449.
- Kahn AM, Helwig HL, Redeker AG, Reynolds TB. Urine and serum zinc abnormalities in disease of the liver. *A. J Clin Pathol* 1965; 44:426-435.
- Bristian BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235:1.567-1.570.
- Law DK, Dudrick SJ, Abdon NI. Immunocompetence of patients with protein-calorie malnutrition repletion. *Ann Intern Med* 1973; 79:545-550.
- Bristian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:1.148-1.155.
- O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carraher TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immunocompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980; 20:615-617.
- Pérez-Cereza Moreno M, Aznar Martín A, de la Vega Vázquez JM, Hogado Silva C, Aznar Reig A. Estado de nutrición e inmunidad en las cirrosis hepáticas. *La Presse Medicale* 1984; 3:387-391.
- Chandra RK. Rosette-forming T lymphocytes and cell-mediated immunity in malnutrition. *Br Med J* 1974; 3:608-609.
- Duchateau J, Delepesse G, Vrijens R, Collet H. Beneficial Effect of oral zinc supplementation on immune response of old people. *Am J Med* 1981; 70:1.001-1.104.
- Allen JI, Kay NE, McClain CJ. Severe zinc deficiency in humans: Association with a reversible T lymphocyte dysfunction. *Ann Intern Med* 1981; 95:154-157.
- Floersheim GL, Boesch JH. Wirkung von oralem zinksulfat auf die immunologische reaktivität beim menschen. *Schweiz. Med Wschr* 1980; 110:998-1.006.
- Solís Herruzo JA, Castellano Tortajada G, Morillas Sainz JD, Montalbán Pallarés MA, Muñoz Yagüe MT. Efecto de los suplementos orales de zinc sobre los linfocitos circulantes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1984; 7:123-130.
- Orrego H, Kalant H, Israel Y et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 76:105-115.
- Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O et al. Delayed hypersensitivity: Indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977; 186:241-250.
- Alastrue Vidal A, Sitges Serra A, Jaurrieta Mas E, Puig Gris P, Abad Ribalta JM, Sitges Creus A. Valoración antropométrica del estado de nutrición: normas y criterios de desnutrición y obesidad. *Med Clin (Barc)* 1983; 80:691-699.
- Bray GA, Greenway FL, Molitch ME, Dahms WT, Atkinson RL, Hamilton K. Use of anthropometric measures to assess weight loss. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:769-773.
- Thomas HC, Freni M, Sánchez-Tapias J, De Villiers D, Jain S, Sherlock S. Peripheral blood lymphocyte populations in chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1976; 26:222-227.
- Solís Herruzo JA, Montalbán Pallarés MA, Muñoz Yagüe MT, Castellano Tortajada G, Morillas Sainz JD. Linfocitos circulantes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1982; 5:183-194.
- Webb LJ, Ross M, Markham RL, Webster ADW, Thomas HC, Sherlock S. Immune function in patients with extrahepatic portal venous obstruction and the effect of splenectomy. *Gastroenterology* 1980; 79:99-103.
- Miller DJ, Dwyer JM, Klatskin G. Identification of lymphocytes in percutaneous liver biopsy cores. Different T:B ratio in HBsAg positive and negative hepatitis. *Gastroenterology* 1977; 72:1.199-1.203.
- Husby G, Strickland RG, Caldwell JL. Localization of T and B cells and alphafoetoprotein in hepatic biopsies from patients with liver disease. *J Clin Invest* 1975; 56:1.198-1.209.
- McLachlan MJ, Rhodnan GP, Cooper WM, Fennell RM. Chronic active (lipoid) hepatitis. *Ann Intern Med* 1965; 62:425-455.
- Sánchez-Tapias J, Thomas HC, Sherlock S. Lymphocyte populations in liver biopsy specimens from patients with chronic liver disease. *GUT* 1977; 18:472-475.
- French SW, Burbige EJ, Tarder G. Lymphocyte sequestration by the liver in alcoholic hepatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103:146-152.
- Wybran J, Govaerts A, Fudenberg HH. Alcoholic liver disease and the immune system (editorial). *JAMA* 1975; 232:57-58.
- Zaul D, Bianchi FB, Fusconi M, Crespi C, Pisi E. Evaluation of serum rosette inhibitory factors in chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1983; 53:145-150.
- Chisari FV, Edgington TS. Lymphocyte E rosette inhibitory factor: A regulatory serum lipoprotein. *J Exp Med* 1975; 142: 1.092-1.107.
- Suárez C, Pajares JM, de Buen C. Alteraciones de la inmunidad celular específica en pacientes cirróticos. *Rev Esp Enferm Ap Digest* 1980; LVIII:607-614.
- Zetterman RK, Sorrel MF. Immunologic aspects of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1981; 81:616-624.
- Snyder N, Bessoff J, Dwyer JM. Depressed delayed cutaneous hypersensitivity in alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 1978; 23:353-358.
- Bertein JM, Webster KH, Williams RC, Strickland RG. Reduction in T lymphocytes in alcoholic liver disease. *Lancet* 1974; II:488-490.
- Uribarrena R, Maortua M, Diaz de Rada E et al. Subpoblaciones linfocitarias en pacientes con etilismo crónico. *Rev Clin Esp* 1980; 156: 431-434.

57. Bristian BR, Sherman M, Blackburn GL, Marshall R, Shaw C. Cellular immunity in adults marasmus. *Arch Intern Med* 1977; 137:1.408-1.411.
58. Chandra RK. Immunocompetence in undernutrition. *J Pediatr* 1972; 81:1.194-1.200.
59. Gebhardt BM, Newberne PM. Nutrition and immunological responsiveness: T cell function in the offspring of lipoprote-and protein deficient rats. *Immunology* 1974; 26:489-495.
60. Hodges RE, Bean WB, Ohlson MA, Bleiler RE. Factors affecting human antibody response. V. Combined deficiencies of panthotenic acid and pyridoxine. *Am J Clin Nutr* 1962; 11:187-199.
61. Gross RL, Reid JVO, Newberne PM, Burgess B, Marston R, Hift W. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:225-232.
62. Fernández G, Nair M, Onoe K, Tanaka T, Floyd R, Good RA. Impairment of cell-mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:456-461.
63. Gross RL, Osdin N, Fong L, Newberne PM. Depressed immunological function in zinc-deprived rats as measured by mitogen response of spleen, thymus and peripheral blood. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:1.260-1.265.
64. Chandra RK. Single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:736-738.
65. Fraker PJ, DePasquale-Jardieu P, Zwickl CM, Luecke W. Regeneration of T cell helper function in zinc-deficient adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:5.660-5.664.
66. Golden MHN, Jackson AA, Golden BE. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet* 1977; 2:1.057-1.059.
67. Golden MHN, Harland PSEG, Golden BE, Jackson AA. Zinc and immunocompetence in protein-energy malnutrition. *Lancet* 1978; 2:1.226-1.227.