

CARACTERISTICAS DEL SINDROME PLURICARENAL DE LA INFANCIA¹ (KWASHIORKOR)

NEVIN S. SCRIMSHAW, MOISES BEHAR, GUILLERMO ARROYAVE, FERNANDO VITERI
Y CARLOS TEJADA

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP),² Guatemala, C. A.

El síndrome pluricarenal de la infancia, como se denomina en la América Latina, o kwashiorkor como se llama en la mayoría de las demás regiones del mundo, no sólo atrae mayor atención cada día como enfermedad de importancia primordial, sino que también se va conociendo mucho mejor progresivamente. En la reciente Conferencia sobre Malnutrición Proteica de los Niños, celebrada en Princeton, New Jersey, bajo los auspicios conjuntos de la Organización para la Alimentación y la Agricultura, la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Josiah Macy, Jr., investigadores procedentes de 7 diferentes centros científicos que operan en tres continentes expresaron opiniones que mostraron considerable acuerdo en lo que respecta a las características del síndrome pluricarenal de la infancia, (S.P.I.—Kwashiorkor) (1). En el presente trabajo nos proponemos hacer una revisión de sus características bioquímicas y fisiológicas conocidas, después de resumir los síntomas y signos clínicos, así como los hallazgos patológicos que generalmente se aceptan como propios del síndrome.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El retardo en el crecimiento y maduración constituye una consecuencia de la malnutrición proteica grave, característica de los

¹ Publicado simultáneamente en inglés, en la edición de *Federation Proceedings* correspondiente a septiembre, 1956, bajo el título "Characteristics of Kwashiorkor (Síndrome Pluricarenal de la Infancia)", No. INCAP I-61.

² Instituto cooperativo dedicado al estudio de la nutrición humana, sostenido por Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá, y administrado por la Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Publicación Científica, INCAP-E-128.

niños con S.P.I. Sin embargo, sucede a veces que el proceso es tan agudo que su efecto adverso sobre el crecimiento no se manifiesta en el período relativamente corto que precede a la aparición de los síntomas y signos clínicos. La apatía y la anorexia son también características clínicas prominentes, y la rápida recuperación de estos síntomas es un signo de buen pronóstico en los casos sujetos a tratamiento. Además, el niño es con frecuencia hiperirritable y en todos los casos existe cierto grado de disminución del tono muscular.

El edema es un hallazgo constante y a menudo puede ser muy grave. Las alteraciones de la piel comprenden atrofia, así como áreas de hiperqueratosis acompañadas de hiperpigmentación. Con frecuencia se presentan escoriaciones e infecciones secundarias. Estas lesiones son de apariencia pelagroide, pero, a diferencia de las de la pelagra, no están limitadas principalmente a las áreas expuestas a la luz del sol, sino que, en cambio, son a menudo intensas al nivel del tronco. Frecuentemente puede observarse acrocianosis y un eritema veteados en las regiones en donde no son visibles las lesiones pelagroides. Los cambios del cabello pueden abarcar alteraciones en su textura y coloración. El pelo es fino, seco y escaso, y puede desprenderse con facilidad. Por lo general está despigmentado, y tiene tinte más o menos claro y a veces rojizo. Las uñas pueden ser blandas, irregulares y presentar estrías transversales debidas a la disminución de su crecimiento.

CARACTERISTICAS PATOLOGICAS

El hígado muestra cambio grasiento, a menudo tanto que la alteración afecta a casi todas las células y oblitera la luz de los

sinusoides hepáticos. También se ha observado una proliferación del retículo de los espacios porta. Posteriormente esta proliferación aumenta, produciendo un aspecto estelar y más tarde, un anillo de fibras reticulares rodea cada lobulillo, dando por resultado una reticulosis monolobular.

El páncreas inicialmente puede aparecer hipertrofiado, pero en la mayoría de los casos de autopsia se presenta atrofiado. Los ácinos pancreáticos siempre muestran atrofia moderada o intensa y reducción del número de gránulos secretorios. La fibrosis es frecuente y puede ser intensa.

Se encuentra un grado variable de atrofia de la pared del intestino y del estómago, y se observa con frecuencia, en la autopsia, considerable dilatación de estos órganos. La piel y los apéndices cutáneos muestran atrofia, especialmente en las zonas donde existen lesiones macroscópicas; además, la piel presenta lesiones caracterizadas por hiper y paraqueratosis. La atrofia de los

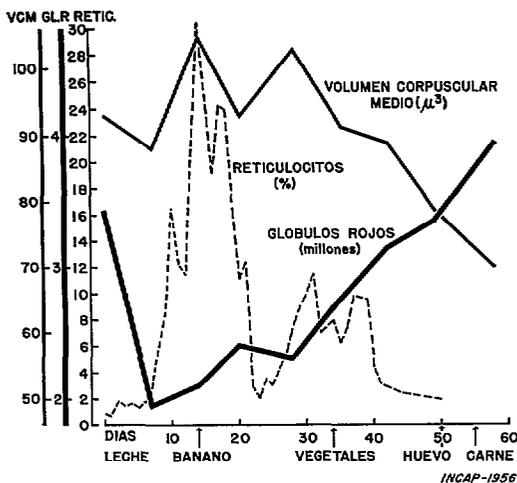
folículos de la tiroides y disminución de la sustancia coloide, unida a una fibrosis intersticial, parecen ser especialmente intensas en los casos centroamericanos (2). Esto está relacionado probablemente con la alta incidencia de bocio endémico en estas regiones, aun cuando también en Africa se han descrito alteraciones de la tiroides (3). La corteza suprarrenal muestra atrofia y disminución de lípidos. Algunas veces se ha observado degeneración grasienta de los *tubuli renales*.

HALLAZGOS HEMATOLOGICOS

Un hallazgo constante en los casos de S.P.I. es una anemia ligera o moderada, que puede ser de tipo microcítico, normocítico o macrocítico. Opinamos que la anemia básica, asociada con la deficiencia de proteína de este síndrome, es de tipo normocítico o ligeramente macrocítico, con hipoplasia de la serie eritroblástica en la médula ósea. Dicha anemia responde fácilmente a la simple alimentación con leche descremada, tal como lo determina la marcada respuesta reticulocitaria y la reaparición de actividad eritroblástica en la médula ósea, seguidas de un aumento del número de glóbulos rojos (Fig. 1).

La uncinariasis o el paludismo crónico pueden ser causantes de anemias microcíticas hipocrómicas, las cuales requieren suplementación de hierro para su respuesta terapéutica satisfactoria. Aun cuando la anemia sea normocítica o macrocítica, es probable que las reservas de hierro sean insuficientes. Al menos, hemos visto a menudo anemias macrocíticas que se transforman en microcíticas en los casos en que el tratamiento dietético se continuó sin la administración suplementaria de hierro.

Fig. 1.—Anemia en una niña de veintidós meses de edad con S.P.I.



La sola administración de leche semi-descremada dió por resultado una pronta respuesta reticulocitaria, acompañada de un aumento del recuento de glóbulos rojos. El descenso inicial se debió a la hidratación. Al administrarse un suplemento de hierro al final del período ilustrado en esta figura, se obtuvo una segunda respuesta reticulocitaria, recobrando su normalidad el volumen corpuscular medio.

HALLAZGOS PARASITOLÓGICOS

En general, la frecuencia de parásitos intestinales encontrados, es la misma que la observada en niños sin S.P.I. pertenecientes al mismo grupo socioeconómico.

Indudablemente, la infestación parasitaria ayuda al desarrollo del S.P.I. por su inter-

ferencia con la utilización de los alimentos, pero no se dispone todavía de estudios experimentales que lo demuestren y el desarrollo del síndrome no depende de la presencia de ninguna especie de parásitos intestinal en particular o de una combinación de parásitos.

HALLAZGOS BACTERIOLOGICOS

A través de los estudios efectuados en el INCAP se han identificado organismos del género *Shigella* en 9,4% de 32 casos de S.P.I., pero ésta es la misma frecuencia con que dichos gérmenes se aislaron en pacientes hospitalizados en la misma época, y que no sufrían del síndrome. Sin embargo, ya que la diarrea afectó a los enfermos por varias semanas antes de su hospitalización, las probabilidades de encontrar *Shigella* o *Salmonella* son muy pocas, aun cuando la diarrea sea de origen bacteriano. A pesar de que los resultados de los exámenes bacteriológicos son relativamente negativos, consideramos como muy probable que las diarreas infecciosas desempeñen un importante papel en la cadena que conduce al niño que sufre de desnutrición crónica a la franca aparición del S.P.I. Tal hecho ha sido discutido ya en detalle en publicaciones previas (4, 5).

HALLAZGOS BIOQUIMICOS

Proteínas totales en la sangre

Están de acuerdo todos los investigadores en el hecho de que las proteínas séricas totales son bajas en los casos de S.P.I. y en que, si el paciente ha de recuperarse, los niveles deben recobrar su normalidad en el término de dos a tres semanas a partir de la iniciación de un buen tratamiento dietético. La disminución de las proteínas se debe principalmente a un descenso de la albúmina sérica, y por consiguiente, la dosificación de la albúmina constituye una medida ligeramente más sensitiva de respuesta a la terapia. Puesto que también se ha observado que el porcentaje de globulina total presenta un aumento, la relación albúmino-globulina está invertida antes de iniciar el tratamiento,

restaurándose su normalidad con dicho tratamiento.

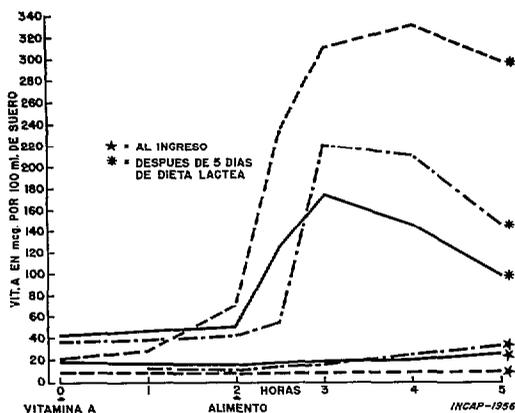
Estudios electroforéticos (6, 7, 8, 9) han demostrado que el aumento de globulinas ocurre en la fracción alfa, particularmente en la alfa₁, así como en la globulina gamma. El componente globulina beta se presenta poco afectado. Dean y Schwartz (6) han comunicado en varios casos un componente desconocido que emigra entre las fracciones de globulina alfa₂ y beta. En estudios electroforéticos más detallados, Close (7) informa que las curvas sugieren varias fracciones proteicas adicionales, las que pueden representar, ya componentes normales que se hacen visibles debido a los bajos valores de la albúmina, o bien fracciones anormales desconocidas.

Vitaminas en la sangre

Vitamina A y Caroteno: En la América Central hemos encontrado consistentemente niveles séricos excesivamente bajos de caroteno y vitamina A (5, 8). En el Cuadro No. 1 se presentan los valores obtenidos, usando el método de Bessey y colaboradores (10), en 9 casos recientemente hospitalizados. Con la implantación de una terapia dietética adecuada, los valores recobran límites esencialmente normales en el curso de dos a tres semanas. Ya que la deficiencia de vitamina A es común en la América Central, pero no en todas las zonas del mundo en donde este síndrome ocurre, no puede asegurarse que los bajos niveles séricos de vitamina A y de caroteno son un hallazgo constante. Sin embargo, también Moore y Sharman (11) y Trowell, Moore y Sharman, en Uganda (12), han informado de valores muy bajos de caroteno en el S.P.I.

En vista del descenso de la actividad enzimática duodenal, así como de otros trastornos de las funciones gastro-intestinales, que serán discutidos más adelante, no sorprende encontrar que la absorción de vitaminas liposolubles es marcadamente anormal. En nuestros estudios, 75.000 microgramos de palmitato de vitamina A en aceite, administrados por sonda gástrica a

FIG. 2.—Niveles séricos de vitamina A en casos de S.P.I. después de la administración oral de palmitato de vitamina A.



La administración de una sola dosis de 75.000 μg . de palmitato de vitamina A, por medio de sonda gástrica, no produjo respuesta alguna en casos agudos de S.P.I. a su ingreso al hospital, aun cuando ingirieron alimentos dos horas después de haberseles suministrado la vitamina. Al repetirse esta prueba cinco días después de haberse iniciado el tratamiento, se obtuvo un marcado aumento de los niveles séricos de vitamina A.

niños con S.P.I., no produjeron efecto evidente sobre los niveles séricos de esta vitamina en las 5 horas subsiguientes, aun cuando, como sugiere Mendeloff (13), se les proporcionara una comida 2 horas después de haberseles suministrado la vitamina. Tal como se ilustra en los tres casos de la Fig. 2, se observó una respuesta marcada y pronta

CUADRO NO. 1.—Concentración de vitaminas en el suero sanguíneo de pacientes de S.P.I.

Constituyentes	No.	Contenido en 100 ml.	
		Al ingreso	Ya recuperados
Caroteno (μg .)	9	5,0	139*
Vitamina A (μg .)	9	12,8	34,1*
Vitamina E (mg.)	7	0,39	0,64*
Tiamina ¹ (μg .)	4	5,23	6,83*
Riboflavina "libre" ² (μg .)	9	0,59	1,82*
Riboflavina total (μg .)	9	1,58	3,79*

¹ Determinada en sangre íntegra—el resto de las dosificaciones se hicieron en suero.

² Riboflavina libre, más una cantidad mínima de flavina mononucleótido.

* Diferencia significativa al nivel del 1%.

a esa misma prueba, repetida cinco días después de haberse iniciado el tratamiento.

Vitamina E: Según puede apreciarse en el Cuadro No. 1, los niveles séricos de vitamina E, determinados por el método de Quaife y colaboradores (14), son relativamente bajos al ingresar el niño al hospital, pero también suben marcada y prontamente con el tratamiento. Trowell, en Uganda (12), también informa de bajos valores de vitamina E en el suero y cree que reflejan la insuficiencia general de la absorción intestinal, indicada, además, por los hallazgos ya descritos en lo que respecta a vitamina A y a caroteno.

Tiamina: No se ha informado previamente de valores de tiamina en la sangre de niños con S.P.I. Las cifras presentadas en el Cuadro No. 1 se obtuvieron por el método de Burch y colaboradores (15) y, según puede apreciarse, no podrían considerarse como bajas. Sin embargo, sí se observa un aumento significativo después de tres a cinco semanas de tratamiento en el hospital.

Riboflavina: En lo que respecta a los niveles séricos de riboflavina, sólo han sido mencionados previamente por este laboratorio, donde se encontró que los valores promedios caen dentro de los límites normales (5, 8). En el Cuadro No. 1 se muestran los valores promedios de riboflavina total y "libre" obtenidos recientemente. Los niveles individuales varían mucho desde valores extremadamente bajos, hasta otros tan altos o más aún que los encontrados en individuos normales. Esto se observa en ambas fracciones, es decir, en la "libre" o no hidrolizada (riboflavina libre, más flavina mononucleótido) y en la riboflavina total (fracción no hidrolizada más flavina adenina dinucleótido) dosificadas por el método de Burch y colaboradores (16). Su aumento con el tratamiento es significativo, probablemente debido al alto contenido de riboflavina de la leche, administrada en grandes cantidades como medida terapéutica.

Acido ascórbico: Aun cuando este laboratorio ha informado previamente sobre valores séricos de ácido ascórbico que caen

dentro de los límites normales (5, 8), éstos han sido omitidos del Cuadro No. 1 por haber encontrado que la situación es más compleja de lo que al principio se sospechara. En muchos casos obtuvimos valores de ácido ascórbico muy elevados por el método de Lowry y colaboradores (17), con la modificación sugerida por Goodland y colaboradores (18). Al presente parece probable que estos altos valores observados en algunos casos de S.P.I. constituyan un artefacto debido a cierta sustancia aún no identificada. Sea cual fuere la causa, los valores aparentes de ácido ascórbico observados en los casos en que se presentan inicialmente altos, bajan de un modo marcado en los primeros días a contar del comienzo del tratamiento, antes de ascender a los valores esencialmente normales encontrados al dar de alta al paciente. Hasta hoy ningún otro laboratorio ha informado sobre valores de ácido ascórbico en casos de S.P.I.

Vitaminas en los tejidos

Hemos llevado a cabo determinaciones de vitamina A en el hígado de 9 casos de S.P.I. mediante una adaptación de los métodos de Sobel y Werbin (19), y de Ames y colaboradores (20). Los resultados presentados en el Cuadro No. 2, son excesivamente bajos en comparación con los de un niño muy bien nutrido y con los de otro cuyo estado nutricional era relativamente bueno, los mismos casos que hasta ahora nos ha sido posible estudiar.

Los valores de niacina obtenidos por el método microbiológico de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América (21), los de tiamina por el método de Hennessey y Cerecedo (22) y los de riboflavina por el método de Hodson y Norris (23), todos fueron muy semejantes a los observados en el niño que se consideró se encontraba en un estado nutricional bastante bueno. Dichos niveles difirieron significativamente de los hallados en el niño en excelente estado nutricional sólo en que los valores de niacina fueron más bajos. Se considera que

CUADRO No. 2.—*Concentración de algunos constituyentes hepáticos en casos de S.P.I. (en 100 g. de tejido fresco).*

Constituyente	S.P.I. 9 casos		Moderadamente bien nutrido 1 caso	Excelente estado nutricional 1 caso
	m	s		
Tiamina (mg.)	0,09	0,06	0,08	0,12
Riboflavina (mg.)	0,68	0,14	0,82	0,56
Niacina (mg.)	5,84	2,18	7,89	13,23
Vitamina A (mg.)	3,50	2,63	13,23	95,65
Proteína (g.)	10,9	1,4	15,2	18,7
Grasa (g.)	24,7	11,7 ¹	2,6	4,4

¹ La gran desviación estándar se debe al bajo valor de 9,0%, pocas veces encontrado. El resto de los valores oscilaron entre 18,6 y 37,1.

se debe tener cautela en la interpretación de estos datos, hasta que se obtengan más informes acerca de la variación de tales valores en niños normales.

Minerales en la sangre

Los valores promedio del calcio sérico en 13 casos agudos de S.P.I., recientemente estudiados por nosotros, fueron de 10,1 mg./100 ml. (s 2,0)*. En 11 de estos casos, los valores de fósforo sérico fueron de 3,74 mg./100 ml. (s 0,7). Ambos promedios son similares a los encontrados en el Congo Belga (24). Aun cuando se considera que estos valores caen dentro de los límites normales, en el Brasil (25) y en Egipto (26) se han encontrado valores ligeramente inferiores de calcio.

Enzimas en la sangre

Fosfatasa alcalina: Al ser hospitalizados, los niños con S.P.I. presentan bajos valores promedios de fosfatasa alcalina, los que suben rápidamente con el tratamiento (5, 6, 8). Esto lo ilustran las cifras en el Cuadro No. 3 obtenidas por el método de Bessey y colaboradores (27). Dean (28, pág. 51) ha

* Estos análisis se llevaron a cabo en el Instituto Agropecuario Nacional de Guatemala, con la colaboración del Dr. Robert L. Squibb, Jefe del Departamento de Zootecnia y Nutrición Animal de dicha Institución.

CUADRO No. 3.—Actividad de enzimas en el suero sanguíneo en casos de S.P.I.

Enzima	No.	Unidades en 100 ml. de suero	
		Al ingreso	A la salida
Amilasa ¹	15	41	114*
Fosfatasa alcalina ²	22	2,66	5,16*
Pseudocolinesterasa ³	4	0,36	1,28*

¹ Unidades Smith y Roe (30).

² mM./1/hr. de para-nitrofenol (27).

³ Unidades Mitchell (32).

* Diferencia significativa al nivel del 1%.

demostrado que, en algunos casos, existe realmente un ligero descenso de la fosfatasa alcalina al principio del tratamiento, descenso que también se observa en la mayoría de los casos centroamericanos. Dicho autor atribuye este fenómeno a la existencia de dos fracciones, una activada por magnesio y la otra inhibida por cianuro, las que presentan al principio niveles relativamente altos, mientras que la fosfatasa alcalina primordial del suero sanguíneo es baja. Con el tratamiento, las dos primeras descienden rápidamente, y la última se eleva.

Amilasa, lipasa y esterasa: La dosificación en el suero sanguíneo de estas enzimas, que son principalmente de origen pancreático, constituye un indicio útil de la alteración funcional del páncreas por efecto de este síndrome.

Investigadores en Uganda (6), en el Congo Belga (29), y nuestro grupo en la América Central (8) han encontrado bajos valores de amilasa sérica en los casos de S.P.I. y están de acuerdo en que su rápido ascenso es uno de los mejores indicios de recuperación inicial. En el Cuadro No. 3 se presentan los valores representativos obtenidos por el método de Smith y Roe (30). En la mayor parte de los casos fatales investigados por nosotros, hemos observado que la amilasa es muy baja y que no se eleva con el tratamiento.

En la India, Srinivasan y Patwardhan (31) han estudiado la lipasa y la esterasa del suero, y encontraron valores bajos en los

casos de S.P.I. agudo, pero se elevan con el tratamiento. La esterasa sérica ha sido determinada también por Dean en Uganda (6), quien obtuvo los mismos resultados.

Pseudocolinesterasa: En el Cuadro No. 3 se muestran también los valores iniciales de pseudocolinesterasa y su elevación después del tratamiento. Para su determinación se utilizó una micro-adaptación del método de Reingold y colaboradores (32). Estos hallazgos son los mismos que se obtuvieron en Gambia (33), en Jamaica (34, 35) y en Uganda (6).

Enzimas duodenales

Autores en el Brasil (36), Turquía (37), Africa (38), India (39) y México (40) han descrito el drástico descenso de la actividad de las enzimas duodenales en los casos de S.P.I. agudo. Los valores de la amilasa, de la lipasa y de la tripsina son afectados y bajan casi hasta cero, y regresan rápidamente al valor normal en los primeros 10 días de tratamiento.

Enzimas en los tejidos

Waterlow ha estudiado la actividad de la pseudocolinesterasa en tejidos obtenidos por biopsias hepáticas practicadas en niños malnutridos en Gambia (33). Según él, dicha actividad es baja inicialmente, pero aumenta en más del 100% al administrar a los niños una dieta de leche. En un trabajo posterior, el mismo autor informó que la citocromooxidasa y la dehidrogenasa láctica no eran afectadas, pero que sí es posible que se eleve la transaminasa en el hígado (34). Sriramachari y Ramalingaswami (41), en la India, determinaron histoquímicamente la actividad de la fosfatasa alcalina del tejido hepático obtenido por biopsia, y encontraron que, en los casos de S.P.I. ésta se presentaba aumentada, pero que disminuía con el tratamiento.

Otros hallazgos bioquímicos en la sangre

Colesterol: Tanto en Uganda (6) como en el Congo Belga (29) el nivel de colesterol

sérico de los casos de S.P.I. es muy bajo, promediando aproximadamente 88 mg./100 ml. y aumentando marcadamente con el tratamiento. La relación del colesterol libre al total descendió rápidamente en las primeras dos semanas, y se mantuvo después más o menos constante. Estudios realizados en el Brasil (25) y en Marruecos (42) también arrojaron bajos niveles de colesterol en los casos de S.P.I.

Lípidos: Van Der Sar, en Curaçao (43), encontró valores elevados de lípidos séricos "totales" en niños con S.P.I. Por otra parte, los niveles de fosfolípidos obtenidos por Carvalho en el Brasil (36) fueron bajos.

Urea: Dean y Schwartz, en Uganda (6) comunicaron un promedio bajo de urea sérica, de 16,2 mg./100 ml., al principio del tratamiento, pero aumentó después a valores que excedían el nivel normal, que es de 20 a 25 mg./100 ml.

Otros hallazgos bioquímicos en los tejidos

Los resultados preliminares en cuanto al contenido de proteína y de grasa en el hígado de niños con S.P.I., se muestran también en el Cuadro No. 2. Los altos contenidos de grasa concuerdan con los encontrados en Gambia (44), Uganda (45), Africa Occidental Francesa (46) e India (47). En este último país se han observado también cantidades elevadas de colesterol en el hígado (41, 47).

Los investigadores del Africa Occidental Francesa (46) encontraron normal el contenido de metionina, tanto en el hígado como en el músculo. Los bajos valores proteicos citados en el Cuadro No. 2 están de acuerdo con los hallados en Jamaica (34) y en el Africa Occidental Francesa (46). En la evaluación de la actividad enzimática, Waterlow ha determinado también que el ácido ribonucleico en el hígado es bajo en relación al ácido desoxiribonucleico, y que aumenta con el tratamiento (28, pág. 31), lo que evidencia el aumento que, debido a la terapia, experimenta la proteína citoplásmica.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Balance del nitrógeno

Un estudio reciente de 44 experimentos de balance del nitrógeno, cada uno de 2 días de duración, practicados en niños del Congo, Belga afectados gravemente por el síndrome pluricarencial de la infancia (48), dió balances positivos. Más o menos la mitad del nitrógeno ingerido se retuvo al administrar hasta 3,6 g. de proteína de leche por kg. de peso. Estas cifras son análogas a las preliminares obtenidas por nosotros en niños, después del período inicial de recuperación. Dean menciona el caso de un niño afectado por el síndrome, que absorbió 72 y 79 %, respectivamente, del nitrógeno administrado al comenzar y al finalizar un período de 25 días de tratamiento (49). En la India, se estudiaron niños malnutridos, aunque no necesariamente afectados de S.P.I. (50, 51). Se encontró que presentaban un balance positivo de nitrógeno, a pesar de recibir sólo una ingesta proteica total de 1,2 g. por kg. de peso, provista por una dieta vegetariana pobre, la cual contenía arroz. También se han encontrado balances positivos en niños afectados de S.P.I., del Africa Occidental (52) y de México (53). En este último país, se ha informado que los niños que se hospitalizan a consecuencia del síndrome, absorben escasamente el nitrógeno y excretan, por la orina, un exceso de la cantidad absorbida. Bray (52) cita testimonios para demostrar que niños africanos alimentados con una dieta pobre, retienen una mayor porción del nitrógeno total contenido en la misma que niños estadounidenses o europeos.

El metabolismo de los aminoácidos

La mayoría de los escasos datos de que se dispone acerca del metabolismo de los aminoácidos por los casos de S.P.I. proceden del laboratorio de Holt (54). Estos hallazgos preliminares indican que la excreción de treonina por la orina es baja, y que las relaciones de isoleucina a leucina, y de fenilalanina a tirosina son más altas que las

normales. Puesto que se ha demostrado ya que una mezcla de 18 aminoácidos es suficiente para lograr la recuperación inicial (55), parece cada vez más probable que la deficiencia de uno o más aminoácidos específicos, o su falta de equilibrio, sea la causa principal de las manifestaciones básicas del síndrome clínico.

Balances de grasa

Se obtuvieron los balances de grasa en 45 niños con S.P.I. estudiados en el Congo Belga (48) con ingestas que variaban de 0,5 a 5,6 g. por kg. de peso; dichos balances dieron una retención de 82%, valor considerado "inferior a lo normal". Dean, en Uganda (49), publica los resultados del estudio de un niño a quien durante 25 días se le administró una dieta de soya y banana, y cuya absorción inicial de grasa aumentó del 86 al 96%. Holt (53) informa sobre los resultados de un caso estudiado en la Ciudad de México, cuya absorción inicial era de 50% y la final alcanzó el 80% después de 6 semanas de tratamiento. En un caso sujeto a tratamiento por 6 semanas encontramos una retención de grasa de 71%. Otro caso, que contrajo ligera diarrea durante parte del estudio de balance, de 5 días de duración, retuvo únicamente el 60% de la grasa ingerida.

Investigaciones hechas en Africa del Sur (56), en Uganda (38), Dakar (57), el Congo Belga (24), Ceylán (58), India (28, pág. 186) y Curaçao (43), hacen referencia a la esteatorrea, que es común en los casos de S.P.I.

Volumen sanguíneo

En México, Gómez y colaboradores han estudiado 51 niños que presentaban signos de S.P.I. (59), por el método de dilución del azul de Evans, y concluyen que, en la malnutrición, el fluido extracelular (espacio de tiocianatos) y el volumen plasmático calculado en gramos por kilogramo de peso corporal, estaban aumentados. Sin embargo, cuando existe edema, siempre ofrece poca seguridad la selección del peso corporal que debe usarse en la fórmula para calcular el

volumen sanguíneo y el peso correcto al que el volumen debe correlacionarse.

En nuestros estudios encontramos casos que, a pesar del edema, presentaban signos clínicos de deshidratación, según determinaciones basadas en la condición de las membranas mucosas, de los ojos y la piel. Esta sospecha clínica es afianzada por el descenso inicial de los valores hematológicos, frecuentemente observado, y el cual se ilustra en la Fig. 1.

Los electrolitos

De acuerdo con los trabajos realizados en Africa del Sur (60) y en Uganda (61), parece definitivo que el S.P.I. se encuentra asociado a bajos niveles séricos de potasio. Aun cuando esto pueda deberse inicialmente a la diarrea, se ha dicho que la terapia proteica sin suplemento de potasio en los casos agudos del síndrome da por resultado una deficiencia de este elemento (61). En la India (62) y en el Congo Belga (24) también se ha informado sobre valores relativamente bajos de los cloruros del plasma.

La función renal

Gopalan (28, pág. 37) manifiesta que sólo 5 de 26 niños con edema nutricional no tratado, estudiados en la India, tuvieron una excreción urinaria normal de 24 horas, mientras que la mayoría del resto presentó oliguria pronunciada. Esta ha sido también nuestra experiencia clínica en casos agudos de S.P.I.

La función cardíaca

En México (63), Africa del Sur (64) y el Congo Belga (24), se ha informado sobre electrocardiogramas anormales consistentes principalmente en bajo voltaje y otras anomalías menores.

Gopalan (28, pág. 127) informa de que en la India, no sólo halló una profunda disminución de la amplitud de todas las desviaciones, sino también una prolongación ocasional del espacio QT. Rara vez se presentan anomalías en el ritmo.

Hallazgos endocrinológicos

Se han realizado muy pocos estudios sobre las alteraciones endocrinológicas debidas al síndrome. Gopalan atribuye la oliguria del S.P.I. a la incapacidad del hígado de destruir la hormona antidiurética (28, pág. 37). Ciertas características del "síndrome de recuperación" descrito en México por Gómez y colaboradores (65), especialmente las alteraciones del recuento de eosinófilos, así como la hipertricosis, han sido atribuidos a la rapidez con que la función de la pituitaria recobra su normalidad.

Se han efectuado varios estudios excelentes acerca de las consecuencias endocrinológicas de una malnutrición crónica grave en adultos, los que, aun cuando pertinentes al tema, nos es imposible revisar en este trabajo (66, 67, 68).

SU ETIOLOGIA Y SU RELACION CON EL MARASMO

El síndrome pluricarenal de la infancia, en su forma clásica, ocurre en niños cuya ingesta calórica no es necesariamente escasa, pero cuya ingesta proteica es en gran medida inadecuada en calidad y cantidad. Sin embargo, muchos niños de áreas poco desarrolladas sufren de una deficiencia muy intensa tanto de calorías como de proteínas, así como de otros nutrimentos, de lo que resulta el síndrome conocido como *marasmo*. Jelliffe (69) señala que el estudio clínico del marasmo ha sido, hasta cierto punto, abandonado, debido a que carece de algunos de los sorprendentes aspectos del S.P.I. Debe entenderse claramente que muchas de las características del síndrome pluricarenal de la infancia, incluyendo una proporción considerable de los hallazgos bioquímicos y fisiológicos, se pueden presentar también en los casos de marasmo. En México (70) y en Jamaica (35) se ha prestado gran atención a este problema y actualmente se encuentra sujeto a intensas investigaciones por nuestra parte. No será posible indicar qué proporción de los hallazgos se limitan a una u otra de estas condiciones hasta no haber concluido

estudios minuciosos sobre el marasmo, comparables a los ya descritos acerca del S.P.I.

Aun cuando esto puede llevarse a cabo, el problema es, en cierta forma, académico, ya que puede ocurrir y de hecho ocurre cualquier grado de transición entre el marasmo y el S.P.I. clásico. En realidad, la gran mayoría de los casos de S.P.I. de la América Latina, de la India, del Congo Belga y muchas otras áreas del mundo representan justamente tal combinación de síndromes, y esta combinación se denomina el *tipo marásmico* del síndrome pluricarenal de la infancia. Nuestro conocimiento actual de estas condiciones no justifica intento alguno de nuestra parte de discutir separadamente en el presente informe las características bioquímicas y fisiológicas del tipo clásico y del tipo marásmico de S.P.I. Las diferencias clínicas más concluyentes parecen ser el marcado grado de desgaste muscular observado en el S.P.I. del tipo marásmico, juntamente con la pérdida de la grasa subcutánea, que se hace visible al desaparecer el edema. Las diferencias en los antecedentes dietéticos y sociales de ambas formas de desnutrición han sido revisadas en detalle por Autret y Behar (4) y por Trowell y colaboradores (45).

El presente trabajo no tiene el propósito de discutir la etiología del S.P.I., pero es obvio que, a medida que nuestro conocimiento del síndrome aumenta, más aspectos del mismo, que son variantes locales o hallazgos inconsistentes, están siendo relacionados con factores específicos, aparte de la deficiencia proteica. Así, gradualmente van siendo cada vez más claras las características primarias de la deficiencia de proteínas, común a todos los casos y formas del S.P.I. El reciente trabajo de Brock y colaboradores llevado a cabo en Africa del Sur (55) es una contribución de importancia en tal respecto, pues muestra que, con la sola administración de una mezcla de aminoácidos puros, se produce rápidamente una recuperación inicial satisfactoria, así como la desaparición de los principales signos y síntomas clínicos.

EL TRABAJO FUTURO

El trabajo futuro que el S.P.I. requiere, parece que debería extenderse en dos direcciones complementarias:

1. La adopción de medidas profilácticas prácticas por medio de las cuales los niños pequeños puedan recibir mayores cantidades de proteína biológicamente adecuada.
2. La identificación de factores etiológicos específicos asociados con el síndrome básico y con los diversos signos y síntomas concomitantes de carácter variable o local.

Las medidas profilácticas incluirán necesariamente el uso de fuentes proteicas, tanto de origen vegetal como animal, y la identificación de factores etiológicos guiará al investigador al complejo aspecto de las deficiencias específicas de aminoácidos y sus interrelaciones con otros aminoácidos, con las vitaminas y con la relativa disponibilidad de calorías.

RESUMEN

Se señalan brevemente las características clínicas y patológicas de la enfermedad denominada en la América Latina síndrome pluricarenal de la infancia, y kwashiorkor, en muchas otras partes del mundo, y se revisan en detalle la información bioquímica y la fisiológica de que al presente se dispone en relación con dicho síndrome.

Datos procedentes de estudios realizados en la América Central, en lo que concierne

a los diversos aspectos de la enfermedad, no descritos con anterioridad, indican que ni los niveles de tiamina en la sangre ni los niveles séricos de riboflavina total y "libre" se encuentran disminuidos. Se hace referencia al hecho que, al ser hospitalizados, los pacientes de S.P.I. presentaban una absorción muy pobre de vitamina A cuando ésta era administrada por vía oral, en comparación con la absorción normal que tuvieran después de 5 días de tratamiento. Se presentan los resultados de los análisis de vitamina A, caroteno, niacina, tiamina y riboflavina practicados en el hígado de 7 casos fatales de S.P.I. También se ilustra la excelente respuesta hematológica a la terapia proteica de las anemias normocítica o ligeramente macrocítica más frecuentemente encontradas.

Se hace énfasis en la transición ininterrumpida entre el síndrome pluricarenal de la infancia clásico y al marasmo, advirtiéndose que muchas de las llamadas características del S.P.I. también pueden encontrarse en el marasmo.

RECONOCIMIENTO

Parte del presente trabajo se llevó a cabo con subvenciones provistas por la Nutrition Foundation y Williams-Waterman Fund of the Research Corporation. En la actualidad, esta investigación recibe ayuda financiera del National Institute of Arthritis and Metabolic Disease of the United States Public Health Service, Subvención No. A-981.

REFERENCIAS

- (1) *Protein Requirements and their Fulfillment in Practice*. Informe de la Conferencia celebrada en Princeton, New Jersey, 1955, patrocinada conjuntamente por la Organización para la Alimentación y la Agricultura, la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Josiah Macy, Jr., Nueva York. En prensa, 1956.
- (2) Tejada Valenzuela, C.: Informe preliminar sobre hallazgos patológicos en el síndrome pluricarenal de la infancia en Guatemala. *Rev. Col. Méd. Guat.*, 6:1, 1955.
- (3) Davies, J. N. P.: The essential pathology of Kwashiorkor, *Lancet*, 254:317, 1948.
- (4) Autret, M., v Behar, M.: Síndrome policarenal infantil (Kwashiorkor) y su prevención en la América Central. FAO, Estudios sobre Nutrición No. 13—Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, Italia, marzo, 1955.
- (5) Scrimshaw, N. S.; Behar, M.; Pérez, C., y Viteri, F.: Problemas nutricionales en los niños de Centro América y Panamá. Inédito. Se publicará en este *Boletín*.
- (6) Dean, R. F. A., y Schwartz, R.: The serum chemistry in uncomplicated Kwashiorkor. *Brit. Jour. Nutrition*, 7:131, 1953.
- (7) Close, J.: Étude électrophorétique des protéines sériques de cas de Kwashiorkor. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 33:185, 1953.
- (8) Scrimshaw, N. S.; Behar, M.; Guzmán, M.; Viteri, F., y Arroyave, G.: Hallazgos bio-

- químicos y hematológicos en el síndrome pluricarenal de la infancia (Kwashiorkor). *Suplemento No. 2 del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, "Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá", pág. 21, 1955.
- (9) Anderson, C. G., y Altmann, A.: The electrophoretic serum-protein pattern in malignant malnutrition, *Lancet*, 260:203, 1951.
- (10) Bessey, O. A.; Lowry, O. H.; Brock, M. J., y López, J. A.: The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum, *Jour. Biol. Chem.* 166:177, 1946.
- (11) Moore, T., y Sharman, I. M.: Vitamin A levels in health and disease, *Brit. Jour. Nutrition*, 5:119, 1951.
- (12) Trowell, H. C.; Moore, T., y Sharman, I. M.: Vitamin E and carotenoids in the blood plasma in Kwashiorkor, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 57:734, 1954 (Citado de *Biol. Abst.*, 29:28286, 1955).
- (13) Mendeloff, A. I.: The effects of eating and of sham feeding upon the absorption of vitamin A palmitate in man, *Jour. Clin. Invest.* 33:1015, 1954.
- (14) Quaife, M. L.; Scrimshaw, N. S., y Lowry, O. H.: A micromethod for assay of total tocopherols in blood serum, *Jour. Biol. Chem.*, 180:1229, 1949.
- (15) Burch, H. B.; Bessey, O. A.; Love, R. H., y Lowry, O. H.: The determination of thiamine and thiamine phosphates in small quantities of blood and blood cells, *Jour. Biol. Chem.*, 198:477, 1952.
- (16) Burch, H. B.; Bessey, O. A., y Lowry, O. H.: Fluorometric measurements of riboflavin and its natural derivatives in small quantities of blood serum and cells, *Jour. Biol. Chem.*, 175:457, 1948.
- (17) Lowry, O. H.; López, J. A., y Bessey, O. A.: The determination of ascorbic acid in small amounts of blood serum, *Jour. Biol. Chem.*, 160:609, 1945.
- (18) Goodland, R. L.; Sealock, R. R.; Scrimshaw, N. S., y Clark, L. C.: Interference with the ultramicro ascorbic acid method of Lowry, Lopez and Bessey, *Science*, 109:494, 1949.
- (19) Sobel, A. E., y Werbin, H.: Activated glycerol dichlorhydrin. A new colorimetric reagent for vitamin A, *Indust. Eng. Chem. Anal. ed.*, 18:570, 1946.
- (20) Ames, S. R.; Risley, H. A., y Harris, P. L.: Simplified procedure for extraction and determination of vitamin A in liver, *Anal. Chem.*, 26:1378, 1954.
- (21) *Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América*, revisión No. 14, 1950.
- (22) Hennessey, D. J., y Cerecedo, L. R.: The determination of free and phosphorylated thiamine by a modified thiochrome assay, *Jour. Am. Chem. Soc.*, 61:179, 1939.
- (23) Hodson, A. Z., y Norris, L. C.: A fluorometric method for determining the riboflavin content of foodstuffs, *Jour. Biol. Chem.*, 131:621, 1939.
- (24) Dricot, C.; Behey, P., y Charles, P.: Contribution a l'étude du Kwashiorkor (Mbuaki du Kwango), *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 31:581, 1951 (Citado por Holemans, K. y Lambrechts, A., Ref. 48).
- (25) Carvalho, M.; Pinto, A. G.; Schmidt, M. M.; Potsch, N., y Costa, N.: Distrofia pluricarenal hidropigénica, *Jour. Pediat. Rio de Jan.*, 11:395, 1945.
- (26) Hanafy, M.: *Jour. Roy. Egypt. Med. Assn.*, 34:470, 1951 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (27) Bessey, O. A.; Lowry, O. H., y Brock, M. J.: A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum, *Jour. Biol. Chem.*, 164:321, 1946.
- (28) "Protein Malnutrition". Informe de la Conferencia celebrada en Jamaica, 1953, patrocinada conjuntamente por la Organización para la Alimentación y la Agricultura, la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Josiah Macy, Jr., Nueva York. University Press, Cambridge, 1955.
- (29) DeMaeyer, E. M., y Vanderborcht, H.: Evolution de la courbe pondérale et de certains constituants biochimiques et hématologiques du sang dans le Kwashiorkor, *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 34:417, 1954.
- (30) Smith, B. W., y Roe, J. H.: A photometric method for the determination of α -amylase in blood and urine, with use of the starch-iodine color, *Jour. Biol. Chem.*, 179:53, 1949.
- (31) Srinivasan, P. R., y Patwardhan, V. N.: Plasma-esterase and plasma-lipase levels in nutritional oedema syndrome (Kwashiorkor), *Lancet*, 263:864, 1952.
- (32) Reingold, J. G.; Tourigny, L. G., y Yonan, V. L.: Measurement of serum cholinesterase activity by a photometric indicator method. Together with a study of the influence of sex and race, *Am. Jour. Clin. Pathology*, 23:645, 1953 (Citado de *Chem. Abst.*, 47:10046, 1953).
- (33) Waterlow, J.: Liver choline-esterase in malnourished infants, *Lancet*, 258:908, 1950.
- (34) Waterlow, J. C.: Enzyme activity in human liver. En *Liver Injury*. Memoria de la XI Conferencia celebrada en la Ciudad de Nueva York, abril 30-mayo 1, 1952, pág.

- 72, bajo los auspicios de la Fundación Josiah Macy, Jr.
- (35) Jelliffe, D. B.; Bras, G., y Stuart, K. L.: Kwashiorkor and Marasmus in Jamaican Infants, *The West Indian Med. Jour.*, 3:43, 1954.
- (36) Carvalho, M.: Contribuição ao tratamento da distrofia pluricarenal hidropigénica, *Hospital, Rio de Jan.*, 32:307, 1947.
- (37) Véghelyi, P. V.: Activité pancréatique et carence des protides. *Acta Chir. Belg., Supp.* 2, pág. 374, 1948.
- (38) Thompson, M. D., y Trowell, H. C.: Pancreatic enzyme activity in duodenal contents of children with a type of Kwashiorkor, *Lancet*, 262:1031, 1952.
- (39) Achar, S. T., y Benjamin, V.: Studies on the effects of protein deficiency among children in Madrás, *The Antiseptic*, agosto 1951.
- (40) Gómez, F.; Galván, R. R.; Cravioto, J.; Frenk, S., y Vázquez, J.: *Bol. Méd. Hosp. Inf. Méx.*, 10:106, 1953 (Citado por Trowell Davies y Dean, Ref. 45).
- (41) Sriramachari, S., y Ramalingaswami, V.: *Ind. Jour. Pediat.*, 20:1, 1953 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (42) Delon, J.: *Maroc Méd.*, 30:578, 1951 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (43) Van Der Sar, A.: Incidence and treatment of Kwashiorkor in Curaçao. *Documenta Neerlandica et Indonésica de Morbis Trópicis*, 3:25, 1951.
- (44) Waterlow, J. C.: Fatty liver disease in infants in the British West Indies. London: His Majesty's Stationery Office, 1948. (Medical Research Council, Special Report Series No. 263).
- (45) Trowell, H. C.; Davies, J. N. P., y Dean, R. F. A.: *Kwashiorkor*. Londres: Edward Arnold Ltd. la. ed., 1954.
- (46) Auffret, C., y Tanguy, F.: *Bull. Méd. A.O.F.*, 7:43, 1950 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (47) Ramalingaswami, V.; Sriramachari, S., y Tulpule, P. G.: Hepatic cholesterol content in nutritional disorders, *Lancet*, 2:661, 1952.
- (48) Holemans, K., y Lambrechts, A.: Nitrogen metabolism and fat absorption in malnutrition and in Kwashiorkor. *Jour. Nutrition*, 56:477, 1955.
- (49) Dean, R. F. A.: Treatment and prevention of Kwashiorkor. *Bull. Wld. Health Org.*, 9:767, 1953.
- (50) Murthy, H. B. N.; Reddy, S. K.; Swaminathan, M., y Subrahmanyam, V.: The metabolism of nitrogen, calcium and phosphorus in undernourished children. 1
- Adaptation to low intake of calories, protein, calcium and phosphorus, *Brit. Jour. Nutrition*, 9:203, 1955.
- (51) Sur, G.; Reddy, S. K.; Swaminathan, M., y Subrahmanyam, V.: The metabolism of nitrogen, calcium and phosphorus in undernourished children. 2. The effect of supplementary groundnut-milk curds on the metabolism of nitrogen, calcium and phosphorus. *Brit. Jour. Nutrition*, 9:210, 1955.
- (52) Bray, B.: Nitrogen metabolism in West African Children. *Brit. Jour. Nutrition*, 7:3, 1953.
- (53) Holt, Jr., L. E.: Datos de Gómez, citados en comunicación personal para su inclusión en la Conferencia de Princeton (Ref. 1).
- (54) Mung W., Cheung; Fowler, D. I.; Norton, P. M.; Snyderman, S. E., y Holt Jr., L. E.: Observations on amino acid metabolism in Kwashiorkor (Informe preliminar). *Jour. Trop. Pediatrics*. 1:141, 1955.
- (55) Brock, J. F.; Hansen, J. D. L.; Howe, E. E.; Pretorius, P. J.; Davel, J. G. A., y Hendrickse, R. G.: Kwashiorkor and protein malnutrition. A dietary therapeutic trial, *Lancet*, 269:355, 1955.
- (56) Gillman, J., y Gillman, T.: Perspectives in human malnutrition. Nueva York: Grune & Stratton, 1951.
- (57) Bergouniou, J. L., y Trémolieres, J.: Contribution a l'étude de la dégénérescence graisseuse du foie chez le jeune enfant noir (Kwashiorkor), *Bull. Soc. Path. Exot.*, 45:242, 1952.
- (58) Jayasekera, H. T. W.; De Mel, B. V., y Collumbine, H.: *Ceylon Jour. Med. Sci.*, 8:1, 1951 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (59) Gómez, F.; Vázquez Santaella, J.; Ramos Galván, R.; Cravioto, J., y Frenk, S.: Studies on the undernourished child. XII. Anemia in malnourished children, *Am. Jour. Dis. Child*, 87:673, 1954.
- (60) Hansen, J. D. L., y Brock, J. F.: Potassium deficiency in the pathogenesis of nutritional oedema in infants, *Lancet*, 267:477, 1954.
- (61) Thompson, M. D.: Potassium deficiency and Kwashiorkor, *Lancet*, 268:1181, 1955.
- (62) Chaudhuri, K. G.: *Trans. 5th. Congr. Assn. Int. Pediat. Acta Pediat.*, 36:110, 1948 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (63) De la Torre, J.; Berber, S., y Durán, L.: *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx.*, 6:317, 1949 (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 45).
- (64) Jansen, E., y Le Roux, J. S.: The syndrome of malignant malnutrition. Observations

- on the relation of the serum proteins to the occurrence of oedema and the effect of diet, *S. Afr. Jour. Clin. Sci.*, 1:100, 1950.
- (65) Gómez, F.; Ramos Galván, R., y Cravioto Muñoz, J.: Estudios sobre el niño desnutrido. VIII. El síndrome de recuperación nutricional. Hospital Infantil de México, s.f. (Trabajo de investigación realizado en el Hospital Infantil de México).
- (66) Zubirán, S, y Gómez-Mont F: Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. *Vitamins and Hormones. Advances in Research and Applications*. Vol. 11, Editado por Harris, R. S.; Marrian, G. F., y Thiman, K. V. Nueva York: Academic Press Inc., 1953, p. 97.
- (67) González Valero, E.; García Reyes, J., y Gómez-Mont, F.: Excreción de hormonas en la desnutrición. Comunicación preliminar, *Rev. Invest. Clin.* 2:179, 1950.
- (68) Keys, A.; Brozek, J.; Henschel, A.; Mickelsen, O., y Longstreet Taylor, H.: *The Biology of Human Starvation*. Vol. II Minneapolis: The University of Minnesota Press, 1950.
- (69) Jelliffe, D. B.: Infant nutrition in the subtropics and tropics. World Health Organization. Monograph Series No. 29. Ginebra, 1955.
- (70) Visita personal del autor principal al Hospital Infantil de la Ciudad de México, Febrero, 1956.