

## INFLUENCIA DE LA EDAD Y EL SEXO EN LOS COMPONENTES TRES Y CUATRO (C'3 Y C'4) DEL COMPLEMENTO SERICO EN POBLACION NORMAL DEL DISTRITO MARACAIBO

*Auramarina Villalobos de Roldán* \*

*Lía Angarita* \*\*

*Janeth Herrera de Morales* \*\*\*

*Raquel Rincón de Solorzano* \*\*\*

*Lennie Pineda de Del Villar* \*\*

### RESUMEN

Se determinaron las concentraciones de los componentes tres y cuatro (C'3 y C'4) del complemento sérico a fin de conocer sus variaciones con la edad y el sexo, encontrando que éstos no tuvieron un efecto significativo en la variación observada en C'3.

Con respecto a C'4 no se encontró variación significativa con respecto a la edad, pero sí, con respecto al sexo ya que los valores de

\* Cátedra de Microbiología - Escuela de Medicina LUZ

\*\* Unidad de Genética - Facultad de Medicina LUZ

\*\*\* Laboratorio Hosp. Central. Sección de Inmunoserología. Maracaibo, 1988.

C'4 son significativamente menores en el sexo masculino que los observados en el sexo femenino ( $p < 0.05$ ).

Palabras claves: Complemento sérico. Componentes del Complemento. Complemento y edad. Complemento y sexo. Población normal.

### ABSTRACT

The concentrations were determined of the three and four components (C'3 and C'4) of the silken complement in order to observe its variations with edge and sex, and was found that this not had a significant effect in the observed variation in C'3.

According to C'4 it was not found significative variation relating edge according to sex, since the values of C'4 are less significantly in the male sex than the one observed at the female sex ( $p < 0.05$ ).

KEYWORDS: Seric complement. Components of complement. Age and complement. Sex and complement. Normal population.

### INTRODUCCION

Por todos es conocido que el sistema del complemento (C') es un sistema complejo formado por nueve proteínas (32). Las proteínas individuales de este sistema se encuentran normalmente en circulación como moléculas precursoras inactivas y representan alrededor del 15% p/p de la fracción globulínica del plasma (16).

Cada día se habla más del papel que juega este sistema como mecanismo de defensa (27), así como las variaciones que sus niveles sufren en algunas enfermedades inmunológicas, por esta razón se ha señalado la necesidad de conocer en personas normales no sólo los niveles séricos de complemento total, sino también el de sus diferentes componentes y estudiar además la influencia de algunas características

individuales en la variación que se observa en su concentración, a fin de valorar con mayor precisión su comportamiento en enfermedades inmunológicas.

El propósito de este trabajo es estudiar la influencia de la edad y del sexo en las concentraciones de C'3 y C'4.

## MATERIALES Y METODOS

La muestra estuvo constituida por 303 personas con edades comprendidas entre 1 y 75 años, los niños provenían de las consultas de niños sanos del Hospital Chiquinquirá y de la Maternidad Castillo Plaza, mientras que los adultos provenían del Instituto Venezolano del Seguro Social y de Clínicas Privadas de la ciudad de Maracaibo, distribuidas según se señala en la Tabla N° I.

TABLA N° I

DISTRIBUCION DE LAS MUESTRAS ESTUDIADAS  
POR GRUPOS ETARIOS Y SEXO  
MARACAIBO, 1985 - 1988

GRUPOS ETARIOS AÑOS	SEXO FEMENINO	SEXO MASCULINO	TOTAL
1 - 9	33	51	84
10 - 19	38	40	78
20 - 29	42	11	53
30 - +	64	24	88
TOTAL	177	126	303

A fin de asegurar que los individuos incluidos en el estudio eran sanos, en el momento de la toma de la muestra, se les practicó un interrogatorio, para investigar los siguientes datos: nombre, edad, sexo procedencia, antecedentes de infecciones recientes, fiebres prolongadas, enfermedades renales, hepáticas, articulares, etc., para descartar la influencia de estos factores en los valores obtenidos.

Las muestras fueron tomadas por punción venosa, colocándose inmediatamente en un recipiente con hielo y agua fría hasta obtener, el suero, el cual fue congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de ser procesado.

La determinación de los componentes 3 y 4 del complemento sérico ( $C'3$  y  $C'4$ ) se hizo por el método de precisión de inmunodifusión radial (13, 22, 23, 28-31), empleando placas de los laboratorios Hyland. Según este método los hoyitos de las placas de inmunodifusión deben ser llenados con un volumen constante de suero (3 ul) y éstas deben ser incubadas en cámara húmeda a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas, al cabo de las cuales se miden los diámetros de las zonas de precipitación, éstos se elevan al cuadrado y se transpolan a la curva elaborada con el cuadrado de los diámetros de las zonas de precipitación obtenidas con los tres sueros de referencia de concentraciones conocidas; los resultados son expresados en mgr %.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Se realizaron Análisis de Varianza y/o Análisis de Varianza y Covarianza con desigual número de observaciones en las subclases. Se tomaron como variables dependientes a  $C'3$  y  $C'4$ .

Las fuentes de variación, o variables independientes fueron definidas en cada modelo utilizado:

*Modelo I:* Análisis de Varianza y Covarianza.

Fuentes de Variación: El sexo fue considerado una variable de clasificación en dos niveles, el 0, para el sexo masculino y el 1, para el femenino. La edad fue tomada como covariable a fin de valorar su efecto lineal sobre  $C'3$  y  $C'4$ .

### *Modelo II: Análisis de Varianza.*

Fuentes de variación: El sexo fue considerado de la misma forma que en el modelo anterior, pero la edad fue definida como variable de clasificación estableciéndose arbitrariamente 4 clases de edad:

1. Menores de 10 años.
2. Entre 10 y menos de 20 años.
3. Entre 20 y menos de 30 años.
4. Igual o mayor a 30 años.

### *Modelo III: Análisis de Varianza.*

Fuentes de Variación: El sexo y la edad fueron definidos como en el modelo anterior. En éste, se incluyó además la interacción entre sexo y edad.

Cuando alguno de los factores incluidos en el Análisis de Varianza resultó una fuente de variación significativa, se procedió a realizar las pruebas de medias por el método de la mínima diferencia significativa, ajustando los valores observados de  $C'3$  y  $C'4$  a cada modelo. Para ello se estableció como nivel de significación el 5%.

Todos los análisis fueron realizados en el Centro de Computación de la Universidad del Zulia, utilizando el paquete estadístico S.A.S. (Statistical Analysis System).

## RESULTADOS:

La Tabla N° II presenta la estadística descriptiva de las variables  $C'3$  y  $C'4$  en la muestra estudiada. De acuerdo al coeficiente de variación (CV), el rango de variación es mayor para  $C'4$ .

En los tres modelos utilizados (Tablas N° III), el sexo y la edad no tuvieron un efecto significativo en la variación observada en  $C'3$ .

Para  $C'4$ , en los modelos I y II (Tabla N° IV), el efecto del sexo fue significativo ( $p < 0.05$ ) y para el modelo III, el valor de  $p$  para sexo estuvo comprendido entre el 5 y el 10%. El efecto de la edad en la variación total es despreciable.

La interacción sexo-edad (modelo III) tanto para  $C'3$  como para  $C'4$  no es estadísticamente significativa (Tabla IV y V).

TABLA N° II

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LOS VALORES  
DE COMPLEMENTO SERICO DE C'3 Y C'4.  
MARACAIBO, 1985 - 1988

VARIABLE	n	$\bar{x}$	DE	min	max	CV
C'3	303	172,17	44,51	82.00	400.00	25,85
C'4	303	42,63	16,07	11.00	97.00	37.70

F. de I: Consulta de niños sanos. Hospital Chiquinquirá. Maternidad Castillo Plaza. Instituto Venezolano del Seguro Social. Clínicas privadas. Maracaibo, 1985 - 1988.

TABLA N° III

ANALISIS DE VARIANZA Y/O ANALISIS DE VARIANZA  
Y COVARIANZA. VARIABLE DEPENDIENTE C'3.  
MARACAIBO, 1985-1988

FUENTE DE VARIACION		CUADRADOS MEDIOS	F	P > F
MODELO I	SEXO	2498,4113	1,26	0,2629
	EDAD	27,2281	0,01	0,9069
	ERROR	1985,4898		
MODELO II	SEXO	5022,2810	2,57	0,1103
	EDAD	4071,7766	2.08	0,1030
	ERROR	1957,9155		
MODELO III	SEXO	5412,9339	2,74	0,0988
	EDAD	3511,3313	1,78	0,1513
	SEXO*EDAD	344,2429	0,17	0,9137
	ERROR	1974,3258		

TABLA N° IV

ANALISIS DE VARIANZA Y/O ANALISIS DE VARIANZA  
Y COVARIANZA. VARIABLE DEPENDIENTE C'4.  
MARACAIBO, 1985 - 1988

	FUENTE DE VARIACION	CUADROS MEDIOS	F	P > F
MODELO I	SEXO	1113,5536	4,38	0,0373
	EDAD	181,8785	0,71	0,3985
	ERROR	254,4567		
MODELO II	SEXO	1525,9793	6,01	0,0148
	EDAD	282,7825	1,11	0,3438
	ERROR	253,9279		
MODELO III	SEXO	5412,9339	2,74	0,0988
	EDAD	3511,3313	1,78	0,1513
	SEXO*EDAD	344,2429	0,17	0,9137
	ERROR	1974,3258		

En la Tabla N°. V se presentan los resultados de la prueba de medias realizada a los valores ajustados de C'3.

TABLA N° V

PRUEBAS DE MEDIAS DE C'3 SEGUN EL SEXO  
MARACAIBO, 1985-1988

SEXO	MODELO I X ± EE	P	MODELO II X ± EE	P	MODELO III X ± EE	P
MASCULINO	168,65±4,05	0,2629	165,90±4,16	0,1103	164,70±4,67	0,0988
FEMENINO	174,71±3,42		174,64±3,40		174,31±3,46	

A pesar de que en el Análisis de Varianza el sexo no fue fuente de variación significativa, la prueba de medias se presenta para mostrar la tendencia de los valores de C'3 por sexo. En todos los casos el valor de C'3 para el sexo masculino es menor que en el femenino.

La Tabla N° VI muestra los resultados de la pruebas de medias realizadas a los valores ajustados a C'4.

TABLA N° VI  
PRUEBAS DE MEDIAS DE C'4 SEGUN EL SEXO  
MARACAIBO, 1985 - 1988

Sexo	MODELO I $\bar{X} \pm EE$	P	MODELO II $\bar{X} \pm EE$	P	MODELO III $\bar{X} \pm EE$	P
Masculino	40,29 $\pm$ 1,45	0,0373	39,52 $\pm$ 1,50	0,0148	39,25 $\pm$ 1,68	0,0167
Femenino	44,33 $\pm$ 1,22		44,34 $\pm$ 1,23		44,28 $\pm$ 1,24	

Se observa que para el sexo masculino sus valores son menores que los del sexo femenino. Esta diferencia es significativa, ya que, en los tres modelos utilizados la probabilidad de que el valor de t calculado sea mayor que el tabulado bajo la hipótesis de igualdad de medias de C'4 en ambos sexos, es de  $0.01 < P < 0.05$

## DISCUSION

La importancia del sistema del complemento como mecanismo de defensa es conocida desde hace mucho tiempo, pero no es sino recientemente que se ha estudiado el papel que juegan los diversos componentes de este sistema en el estudio de varias enfermedades inmunológicas.

Diversos trabajos (1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 17, 18, 26) han demostrado que casi todos los componentes del complemento son elaborados muy tempranamente durante la vida embrionaria. El hecho de que ninguno de estos componentes atraviesa la barrera placentaria indica que los que están presentes en el niño son elaborados por él y no son provenientes de la madre. Esta situación es diferente a la que ocurre con la inmunoglobulina G, que sí atraviesa la barrera placentaria (2, 3, 5, 6, 8, 12, 15, 19, 21, 24, 25, 30, 33).

En cuanto a la influencia de la edad y el sexo en los distintos niveles de los componentes del complemento, estudios previos revelan resultados contradictorios.

Roach (27) y Norman (24), señalan una correlación positiva y significativa tanto de C'3 y C'4 con la edad, trabajando con muestras con edades comprendidas entre el nacimiento y los 19 años y el nacimiento y los 14 años respectivamente. Fireman (14) reporta un aumento de C'3 proporcional a la edad y Kaufman (21) hasta el segundo año. Para C'4, Fireman (14) señala que los valores del adulto normal alcanzan a los 9 meses de la vida, mientras que en la muestra de Norman es posterior.

Los resultados en nuestra serie que comprende observaciones entre el primer año de vida y los 75 años, señalan que las modificaciones de C'3 y C'4 con la edad no son significativas.

Para sexo se observó que sólo para C'4 el sexo masculino presenta valores significativamente menores que el sexo femenino. Hallazgos similares han sido reportados por Roach y Col (27), mientras que Norman (24) no encontró diferencias en cuanto al sexo.

Las discrepancias observadas entre este trabajo y los señalados pueden deberse a una serie de razones: en primer lugar, esta serie comprende individuos de todas las edades y la mayoría de los trabajos que señalan modificaciones de C'3 y C'4 con la edad, se han realizado en edades comprendidas en prácticamente, uno de los grupos etarios definidos para los modelos II y III, sin embargo es necesario mencionar que al considerar la edad como covariable (Modelo I) tampoco es fuente de variación significativa, sugiriendo que los modelos II y III en donde se estudian grupos etarios, por este hecho, no deben estar enmascarando variaciones significativas con la edad. Por otro lado, la metodología utilizada en este trabajo considera simultáneamente como fuente de variación el sexo y la edad, y la

interacción de éstas, en el caso del modelo III, permitiendo analizar más adecuadamente la variación observada en C'3 y C'4; por último, el hecho de que comparativamente con los trabajos señalados, nuestra serie tiene un número menor de observaciones en las edades donde se describe una variación significativa con la edad, es posible que aumentando éstas, se haga evidente, si acaso existe, esta relación de C'3 y C'4 con el aumento proporcional de la edad.

Finalmente es importante señalar la necesidad de incluir otras variables, para explicar la variación observada tanto de C'3 como en C'4, ya que los coeficientes de determinación de los modelos diseñados para este trabajo que incluyen a sexo y edad, para explicar la variación observada son muy bajos y menores al 4%.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ADINOLFI M., GARDNER B.: Syntesis of Bie and Bic component of complement in human foetuses. *Acta paediatr. Scand.* 56:450, 1967.
2. ALARCON S., FISHBEIN E.: Demography of serum immunoglobulins: differences in Ig G and Ig M level in two normal mexican adult populations clinical. *Science.* 39:467, 1970.
3. ALLSMITH M., McCLELLAN B., MALONEY J.: The development of immunoglobulin levels in man. *The J. Pediatric.* 72 (2): 257, 1968.
4. ALPER C., JHONSON A., BRITCH A.: Human C'3 Evidence for the liver as the primary site of syntesis. *Science.* 163: 286, 1968.
5. AMESTY-VALBUENA A., ANGARITA L., AMESTY C.: Desarrollo de inmunoglobulinas séricas en la población infantil de Maracaibo. *Arch. Venezolana de Puericultura y Pediatrfa.* 1:15, 1977.
6. ARENDS T., GALLANGO M.: Niveles normales de inmunoglobulinas en Venezuela. *Acta Científica Venezolana. Suplemento.* 2:3, 1967.
7. BACH S., RUDDY S. MAC LAREN A., Electrophoretic polymorphism of the fourth component of human complement en paired maternal and fetal plasma. *Immunology.* 21:869. 1971.
8. BUCHLEY R., DEES S. OFALLON M.: Serum immunoglobulins: levels in normal children and uncomplicated chilhood allergy. *Pediatrics.* 41:600, 1968.
9. COLTEN, H. GORDON J., BORSES T.: Syntesis of the first component of human complement in vitro. *J. Exp. Med.* 128:595, 1968.
10. COLTEN H.: Ontogeny of the human complement system: in vitro biosyntesis of individual components of fetal tissues. *J. Clin. Invest.* 51:725, 1972.

11. DAY N., GEVURZ H., PICKERING R.: Ontogenetic development of C<sub>1q</sub> synthesis in the piglet. *J. Immunol.* 104: 1316, 1970.
12. EVANS H., SOLOMON O., GLASS L.: Serum immunoglobulins levels in prematures and full term infants *Amer. J. Clin. Pathol.* 56:416, 1971.
13. FAHEY J., McKELVEY E.: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.* 91:84, 1965.
14. FIREMAN P., ZUCHOWSKY D. y TAYLOR P.: Development of the human complement system. *J. Immunol.* 103:25, 1969.
15. FISCHER E., GAYDUSEK C.: Serum complement in acute glomerulonephritis and other renal diseases. *Amer. J. Med. Science* 173: 553, 1971.
16. FUDEMBERG H., STILES D., CALDWELL J. y WELLS V.: *Manual de Inmunología Clínica*. 2da. Ed. Editorial El Manual Moderno, S. A. México. 1980.
17. GIEGER H., DAY N.: Ontogeny and synthesis of hemolytic C<sub>8</sub> activity in sera and different tissues of fetal piglets. *Ped. Proc.* 30: 399, 1971.
18. GITTIN D., BIASUSCI A.: Development of  $\delta$  G,  $\delta$  A,  $\delta$  M, Bic, Bie, C<sub>1</sub> esterase inhibitor seruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, L1 antitrypsin, orosomucoid, B lipoprotein, L2 macroglobulin and pre albumin in the human conceptus. *J. Clin. Invest.* 48:1433, 1969.
19. HAYASHI M.: Studies on serum immunoglobulin in children normal values of immunoglobulin in children. *Whom. Med. Coll.* 42:938, 1972.
20. JOHNSON A., ALP C., ROSEN E.: C<sub>1</sub> inhibition evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioneurotic edema *Science*, 173: 553, 1971.
21. KAUFMAN H., FRICK O., FINK D.: Serum complement (BIC) in young children with atopic dermatitis. *J. Allergy.* 42: 1-8, 1968.
22. MANCINI G., VAERMAN J., CARBONARA A. y HEREMANS J.: XI Colloquium on Protides of the Biological fluids, Peeters H. (ed) Amsterdam, Elsevier Publishing Co. p. 370, 1964.
23. MANCINI G., CARBONARA A. y HEREMANS J.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 2:235, 1965.
24. NORMAN M., GALL E., TAYLOR A. y NILSSON U.: Serum complement profiles in infants and children. *The J. Pediatrics.* 87 (6): 912, 1975.
25. ORELLANA C., BUSTAMENTE R., LIENDO L.: Estudio de inmunoglobulina en recién nacidos. *Bioanálisis.* Año 5 N<sup>o</sup> 1-2: 43, 1975.
26. PROPP R., ALPER C.: C<sub>3</sub> Synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage. *Science.* 162: 672, 1968.
27. ROACH B., KIM Y., JERONE E. y MICHELL A.: Influence of age and sex of serum complement components in children. *Am. J. Dis Child.* 135:918, 1981.

28. SERRANO H., RODRIGUEZ B., GARCIA R. y CUENCA L.: Complemento sérico en glomerulonefritis aguda. *Invest. Clin* 33:19, 1970.
29. SHAMBRON E., KHOO M. y LOU K.: Simplified quantitation of C<sub>3</sub> by radial immunodiffusion. *Clinic. Research*. 15:114, 1967.
30. STIEHM R., FUDEMBERG H.: Serum levels of immunoglobulins in health and diseases. *A survey Pediatrics*. 37 (5): 715. 1966.
31. VILLALOBOS-ROLDAN A., NUÑEZ A., A., HERRERA - MORALES J., RINCON-SOLORZANO R., SANABRIA D., LABRADOR L., MEDINA A. y CHACON J.: Valores normales de complemento sérico (C<sub>3</sub>) en personas menores de 15 años. *Kasmera*. 11 (1-4): 51. 1983.
32. WHO: Nomenclature of complement. *Bul Who*, 39:935. 1968.
33. YEUNG C., HOBBS J.: Serum immunoglobulins levels in normal premature and small for dates newborn babies. *Lancet*. 1:1167, 1968.