

Estado nutricional y niveles de inmunoglobulinas y citocinas en niños con malaria

S. Blair Trujillo, G. Álvarez Sánchez, A. Villa Restrepo, J. Carmona Fonseca y L. Ríos Osorio, por el Grupo Malaria

Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

Objetivos

Relacionar el estado nutricional y los niveles de inmunoglobulinas y citocinas en niños maláricos de dos zonas con diferente riesgo para malaria.

Métodos

Mediante un estudio descriptivo transversal se compararon 2 grupos de niños entre 4-11 años de edad procedentes de dos zonas con diferente riesgo para malaria en Colombia: 66 niños de los municipios de El Bagre y Zaragoza (zona de mayor riesgo malárica) y 62 niños de Turbo (zona de menor riesgo). Se calcularon los índices peso/talla, talla/edad y peso/edad para establecer el riesgo de desnutrición y se midieron concentraciones séricas de interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inmunoglobulina E (IgE) total e IgE específica para malaria.

Resultados

En la zona de mayor riesgo fueron significativamente mayores los niveles de IgE total, IgE específica, y TNF- α . Ambas zonas presentaron niveles superiores a los establecidos por los estándares para IgE total (84%), IgE específica (32%), TNF- α (72%) e IL-10 (84%). Los riesgos de desnutrición fueron: aguda, 33%; crónica, 52%, y global, 56%.

Conclusiones

La malaria y la desnutrición coexisten con alta frecuencia en ambas zonas. En la zona de menor riesgo malárico hay significativamente más desnutrición crónica. El promedio de IgE total en la zona de mayor riesgo malárico es el doble del que existe en la zona de menor riesgo y no hay asociación con el estado nutricional. Los valores de IgE específica no difieren por especie de *Plasmodium* infectante.

Palabras clave:

Malaria. Desnutrición. IL-10. TNF- α . IgE.

NUTRITIONAL STATUS AND IMMUNOGLOBULIN AND CYTOKINE CONCENTRATIONS IN CHILDREN WITH MALARIA

Objectives

To relate nutritional status and concentrations of immunoglobulins and cytokines in children with malaria from two areas with different risk of malaria transmission.

Methods

We performed a descriptive, cross-sectional study comparing children aged 4-11 years old from two areas with different risk of malaria transmission in Colombia. The sample consisted of 66 children from El Bagre and Zaragoza (high transmission area) and 62 children from Turbo (low transmission area). To determine the risk of undernutrition, height/weight, age/height and weight/age indexes were calculated, and serum concentrations of interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), total IgE and malaria-specific IgE were measured.

Results

In the high transmission area, concentrations of total and specific IgE and of TNF- α were significantly higher. In both areas, the values obtained for total IgE (84%), specific-IgE (32%), TNF- α (72%) and IL-10 (84%) were higher than standard values. Anthropometric indicators revealed acute undernutrition (wasting) in 33%, chronic undernutrition (stunting) in 52%, and global undernutrition in 56% of the population.

Conclusions

Malaria and protein-energy malnutrition were highly prevalent in both areas. In children from the low transmission area, stunting was significantly greater. In the high transmission area, the mean total IgE was twice that found in the low transmission area and no association with nutritional status was observed. Levels of specific IgE

Correspondencia: Dr. S. Blair Trujillo.
Calle 51 D, 62-29. Medellín. Colombia.
Correo electrónico: sblair@catios.udea.edu.co

Recibido en septiembre de 2002.

Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

did not differ according to the species of *Plasmodium* infection.

Key words:

Malaria. Protein-energy malnutrition. IL-10. TNF- α . IgE.

INTRODUCCIÓN

Algunos estudios sugieren que la desnutrición protege de la malaria¹; otros, por el contrario, proponen que la desnutrición incrementa la susceptibilidad para la presentación de esta enfermedad². La mayoría de los estudios cuestionan la asociación entre la desnutrición y la susceptibilidad a infecciones³⁻⁶. Para esclarecer esta relación, se exploró la asociación entre malaria, desnutrición (según indicadores antropométricos), proteínas plasmáticas viscerales (PPV) y variables inmunológicas como interleucina 10 (IL-10), interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inmunoglobulina G (IgG) e IgM y población de linfocitos; sin observar relación entre los indicadores nutricionales y las PPV⁷; pero se encontraron niveles estadísticamente significativos de IL-10 en los niños maláricos, sobre todo en infecciones por *Plasmodium vivax*⁸. En función de estos hallazgos, se exploró la relación entre malaria, desnutrición e inmunidad en 128 niños maláricos con edades entre 4 y 11 años, en los cuales se evaluó el estado nutricional, IL-10, TNF- α e IgE en dos zonas con diferente riesgo malárico, medido según el índice parasitario anual (IPA); es decir, el número de casos de malaria por cada mil personas expuestas. La zona de mayor riesgo malárico presentó un IPA promedio entre los años 1995-2000 de 156/1.000 y la zona de menor riesgo presentó IPA promedio de 39/1.000 en el mismo período.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y población de referencia

Con un estudio descriptivo transversal se compararon 2 grupos de niños entre 4 y 11 años de edad con malaria no complicada, diagnosticada con criterio clínico y parasitológico^{9,10} quienes consultaron a los puestos de malaria de dos zonas con riesgo diferente de malaria en Antioquia: El Bagre y Zaragoza (zona del alto riesgo) y Turbo (zona de bajo riesgo).

Muestra

Se evaluaron 66 niños de El Bagre y Zaragoza y 62 niños de Turbo. La muestra fue no aleatoria y epidemiológicamente representativa de sus poblaciones según las variables sexo, zona de residencia (urbana, rural), grupo étnico y estado socioeconómico. Los 128 pacientes corresponden al total de niños que consultaron en cada lugar entre el 1 y el 30 de septiembre de 1999 en Turbo y del 10 de enero al 10 febrero de 2001 en El Bagre y Zaragoza.

Criterios de inclusión

Niños entre 4-11 años de edad con diagnóstico de malaria por *P. vivax* o *P. falciparum*, con parasitemia inferior a 50.000 parásitos/ μ l, ausencia de complicación malárica según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰, participación voluntaria y consentimiento informado firmado por los padres del niño.

Diagnóstico parasitológico

Se efectuó mediante gota gruesa y extendido de sangre periférica coloreadas con Field y Giemsa⁹. El recuento de parásitos se llevó a cabo en 200 leucocitos y el estándar utilizado para expresar la densidad parasitaria fue de 8.000 leucocitos. El número de parásitos se expresó en microlitros.

Evaluación antropométrica

La edad se tomó en años y meses cumplidos. El peso se midió con balanza Health (sensibilidad de 100 g), la estatura se midió con un tallímetro con sensibilidad de un milímetro. Para niños menores de 11 años se usaron los indicadores peso/talla (P/T), talla/edad (T/E) y peso/edad (P/E) y un sistema de clasificación recomendado por la National Center for Health Statistics (NCHS) basado en desviaciones estándar (DE) a partir de la mediana (puntuaciones Z), los niños se clasificaron con riesgo de desnutrición aguda, crónica o global cuando la puntuación Z fue menor o igual a -1 DE¹¹. Para niños mayores de 10 años se obtuvo el índice de masa corporal (IMC), es decir, peso/talla² expresado en kilogramos por metro cuadrado. Los niños con IMC inferior al percentil 15 se clasificaron con riesgo de delgadez^{12,13}.

Los niños se clasificaron en nutridos cuando no presentaron riesgo de desnutrición por ninguno de los indicadores P/T y T/E y desnutridos cuando presentaron riesgo en uno o ambos indicadores. Los datos se procesaron con el módulo Epinut del paquete Epiinfo 6.04, que utiliza las tablas de NCHS para comparar el estado nutricional de los individuos.

Evaluación inmunológica

A cada niño se le tomaron 7 ml de sangre venosa; el suero fue separado por centrifugación a 2.500 rpm durante 10 min. Para su preservación y transporte se mantuvo en nitrógeno líquido, luego se almacenó -70 °C.

La IL-10 y el TNF- α fueron cuantificados con la técnica de enzoinmunoanálisis (ELISA) tipo "sandwich" con estuches de Pelikine Compact® (Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service; PO box 9190, Amsterdam 1006 AD, Netherlands), que presenta una sensibilidad de 2 pg/ml. Las concentraciones inferiores a 5 y 10 pg/ml se consideraron normales para IL-10 y TNF- α , respectivamente.

La IgE total se determinó con ultramicro-ELISA marca SUMA (Centro de Inmunoensayo: calle 134 avenida 25

TABLA 1. Características generales de los niños maláricos de dos zonas con diferente riesgo de la enfermedad*

Variables	Zona de menor riesgo (n = 62) ($\bar{x} \pm DE$)	Zona de mayor riesgo (n = 66) ($\bar{x} \pm DE$)	M-W** (p)
Varones	43 (69%)	32 (49%)	0,0266
Edad (años)	7,2 \pm 2,5	7,8 \pm 2,5	0,2293
Tiempo en zona (años)	2,9 \pm 2,5	4,9 \pm 3,8	0,0056
Número de episodios de malaria (vida)	0,9 \pm 1,3	4,5 \pm 5,1	0,0000
Días de evolución del episodio actual	7,0 \pm 7,3	4,4 \pm 3,1	0,0203
Parasitemia actual	9.571 \pm 12.381	11.088 \pm 12.919	0,2122
Especie <i>Plasmodium vivax</i>	56 (90%)	42 (65%)	0,0012

*Zona de riesgo según IPA promedio de 1995-2000: menor riesgo, IPA de 39/1.000 expuestos; mayor riesgo: IPA de 156.

**M-W: Mann-Whitney, excepto para variables sexo y especie, donde se aplicó chi cuadrado (χ^2). Los valores p en cursiva son estadísticamente significativos (< 0,05). DE: desviación estándar; IPA: índice parasitario anual.

Cubanacán, Playa. C. Habana, Cuba), con sensibilidad de 1 U/ml cuando se utiliza un lector de la serie SUMA con posiciones de ajuste de 0 y 100. Valores de hasta 200 U/ml de IgE total se consideraron normales.

La IgE específica para malaria se cuantificó mediante ELISA en platos sensibilizados con antígeno de esquizontes de *P. falciparum* cepa FCB-2, obtenido en nuestro laboratorio a partir de cultivo sincronizado con sorbitol¹⁴ y centrifugado a 17.000 rpm por 30 min, a 4 °C, a través de un gradiente de Percoll al 90%. Los esquizontes se rompieron con ondas de ultrasonido en sonicator (Branson Sonifier Mod., 200) durante 2 min a 25 W. Se midió la concentración de proteínas (1.000 μ g/ml) con el reactivo de Bradford (Bio-Rad, Hércules California). Los platos con fondo en U (Nunc, Denmark) de 96 pozos se sensibilizaron con 100 μ l/pozo del antígeno a una concentración de 5 μ g/ml durante toda la noche a 4 °C. Los sueros de los pacientes se pusieron a reaccionar con el antígeno durante 24 h, luego se lavó 5 veces con amortiguador (*buffer*) fosfato salino (PBS) más *tween* 20 (J.T. Baker, Denver, Holland) al 0,05% se adicionó el anticuerpo policlonal anti-IgE marcado con fosfatasa alcalina de Sigma (No A3525) en una dilución de 1:2.000 en PBS, más 1% de seroalbúmina bovina (BSA) y *tween* 20 al 0,05%; los platos se incubaron durante 2 h a 37 °C, se lavó 5 veces más, se agregaron 20 mg del sustrato p-nitrofenil fosfato Sigma (St. Louis, USA N2765) y se incubó 45 min a temperatura ambiente en oscuridad. La reacción se paró con NaOH 2N y se determinó la absorbancia en un microlector de ELISA (Bio-Tek) a 405 nm. Se evaluó un grupo control negativo de 11 personas para establecer el punto de corte de seropositividad que fue 0,250 unidades de absorbancia.

Se construyó un índice IL-10/TNF- α para establecer el patrón de respuesta inmunitaria predominante Th2/Th1 en cada zona¹⁵.

Análisis estadístico

Como las variables métricas IL-10, TNF- α , IgE total e IgE específica para malaria no tuvieron distribución nor-

mal, el análisis de los datos se hizo con la prueba de Mann-Whitney. Con la prueba chi cuadrado (χ^2) se midió la asociación entre variables no métricas. Para la correlación entre dos variables métricas se hizo transformación logarítmica de los datos y se aplicó regresión lineal simple. Siempre se asumió un nivel de significación estadística del 5%.

RESULTADOS

Se estudiaron 128 niños con malaria, 66 en zona de mayor riesgo para infección y 62 en zona de menor riesgo. Las características clínicas y epidemiológicas se presentan en la tabla 1. Los promedios de estas variables muestran diferencias significativas entre las zonas, excepto para la edad y la parasitemia. Se encontró que los niños de la zona de mayor riesgo han permanecido mayor tiempo en este lugar, presentaron más episodios de malaria durante la vida, la duración de la enfermedad malárica (desde el inicio de los síntomas hasta la fecha del diagnóstico) es menor y además tienen mayor frecuencia de *P. falciparum* (tabla 1).

De los niños evaluados, el 33% presentaron riesgo de desnutrición aguda; el 52%, desnutrición crónica, y el 56%, desnutrición global. El 67% de los niños mostraron riesgo de desnutrición de alguna clase y de ellos, el 54% estaba en zona de menor riesgo. La relación entre zona de riesgo para malaria y riesgo de desnutrición evaluado en forma cualitativa (presente, ausente) aparece en la tabla 2. En general, no se encontró asociación entre riesgo de desnutrición y zona de riesgo para malaria, excepto para el riesgo de desnutrición crónica. En términos cuantitativos (puntuaciones Z), se encontró que entre las 2 zonas hay diferencia significativa en los indicadores de desnutrición crónica y global, con más desnutrición en la zona de menor riesgo (tabla 3). La frecuencia de desnutrición no mostró diferencia significativa por especie de *Plasmodium* en ninguna de las zonas y tampoco hubo correlación con la parasitemia.

El 84 y el 32% de los niños presentaron concentraciones elevadas de IgE total e IgE específica para malaria,

TABLA 2. Relación entre la zona de riesgo para malaria y el riesgo de desnutrición medido por tres índices antropométricos, en niños con malaria

Riesgo de desnutrición por índice antropométrico	Zona de riesgo malárico			p	χ^2 Yates*
	Menor	Mayor	Total		
P/T aguda					
Sí	15	20	35		
No	39	32	71	0,3357	0,93
Total	54	52	106		
T/E crónica					
Sí	38	27	65		
No	22	38	60	0,0239	5,10
Total	60	65	125		
P/E global					
Sí	40	31	71		
No	21	34	55	0,0653	3,40
Total	62	66	126		

*Chi cuadrado con corrección de Yates. El valor p en cursiva es estadísticamente significativo (< 0,05).
P/T: peso/talla; T/E: talla/edad; P/E: peso/edad.

respectivamente. Los niveles de estas inmunoglobulinas fueron estadísticamente más elevados en la zona de mayor riesgo, con valores de 60 y 58% para IgE total e IgE específica (tabla 4). Los valores de IgE total mostraron diferencias significativas según el grado de desnutrición con los índices T/E y P/E en la zona de menor riesgo malárico; no se observaron diferencias en los promedios de IgE total según la especie parasitaria en ninguna de las dos zonas. Con respecto a la IgE específica no se encontraron diferencias en los valores de absorbancia entre los niños nutridos y desnutridos; como tampoco entre las dos especies parasitarias. La IgE específica no se correlacionó con la IgE total, la parasitemia, la IL-10 ni TNF- α .

El 84% de los niños presentaron valores altos de IL-10 que fluctuaron entre 19 y 15.459 pg/ml, con promedios estadísticamente similares en ambas zonas (tabla 4). No se encontró diferencia significativa según la especie de plasmodio y el estar o no desnutrido. No se encontró correlación con la parasitemia ($r = 0,30$) ni con el TNF- α ($r = 0,17$).

Del total de los niños maláricos, el 72% presentaron niveles altos de TNF- α , que fueron estadísticamente más altos en la zona de mayor riesgo de infección malárica (tabla 4). No hubo diferencias significativas entre estar o no desnutrido, ni se encontró correlación con la parasitemia ($r = 0,21$) ni con IgE total ($r = 0,157$).

La razón IL-10/TNF- α mayor de 1 se presentó en 74% de los niños y fue más alta en la zona de mayor riesgo (347 frente a 189), sin diferencia significativa.

En resumen, todas las variables inmunológicas presentaron promedios más altos en la zona de mayor riesgo de infección malárica, aunque no siempre con diferencia significativa (tabla 4), y no se presentaron diferencias significativas por especie de *Plasmodium*, aunque los valores de IL-10 y TNF- α fueron más elevados en *P. vivax* (tabla 5).

TABLA 3. Valores de los indicadores antropométricos expresados en puntuación Z según la zona de riesgo para malaria en niños con paludismo

Riesgo de desnutrición Índice antropométrico	Zona de riesgo para malaria		M-W* (p)
	Menor ($\bar{x} \pm DE$)	Mayor ($\bar{x} \pm DE$)	
P/T aguda	-0,4 \pm 1,2	-0,7 \pm 0,8	0,2840
T/E crónica	-1,4 \pm 1,0	-0,6 \pm 1,3	0,0004
P/E global	-1,2 \pm 1,0	-0,8 \pm 1,0	0,0111

*M-W: Mann-Whitney. Los valores p en cursiva son estadísticamente significativos (< 0,05).
DE: desviación estándar; P/T: peso/talla; T/E: talla/edad; P/E: peso/edad.

TABLA 4. Valores de IgE total y específica, IL-10 y TNF- α según zona de riesgo de malaria

Niveles séricos	Porcentaje*	Zona de riesgo para malaria		M-W** (p)
		Menor ($\bar{x} \pm DE$)	Mayor ($\bar{x} \pm DE$)	
IgE total (U/ml)	84	2.264 \pm 3.058	4.526 \pm 4.151	0,0000
IgE malaria***	32	0,180 \pm 0,21	0,218 \pm 0,17	0,0202
IL-10 (pg/ml)	84	1.164 \pm 1.922	1.619 \pm 3.640	0,2746
TNF- α (pg/ml)	72	219 \pm 1.241	298 \pm 652	0,0419
IL-10/TNF- α	74	190 \pm 668	347 \pm 1.575	0,1252

*Los porcentajes indican la proporción de pacientes con valores elevados respecto al parámetro.

**M-W: Mann-Whitney. Los valores p en cursiva son estadísticamente significativos (< 0,05).

***Medida según la densidad óptica (absorbancia).

IgE: inmunoglobulina E; IL-10: interleucina 10; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

El riesgo de adquirir malaria en la zona El Bagre y Zaragoza es 4 veces más frecuente que la de Turbo. Aunque la edad de los niños fue similar (7,2 y 7,8 años) en ambas

TABLA 5. Valores de IgE total y específica, IL-10 y TNF- α en niños con paludismo según la especie de *Plasmodium* en cada zona de riesgo malárico

	Menor riesgo malárico			Mayor riesgo malárico		
	<i>P. falciparum</i> ($\bar{x} \pm DE$)	<i>P. vivax</i> ($\bar{x} \pm DE$)	M-W* (p)	<i>P. falciparum</i> ($\bar{x} \pm DE$)	<i>P. vivax</i> ($\bar{x} \pm DE$)	M-W* (p)
IgE total	1.140 \pm 1.253	2.346 \pm 3.140	0,8328	4.764 \pm 4.732	4.267 \pm 3.807	0,6165
IgE malaria	0,150 \pm 0,084	0,180 \pm 0,217	0,7548	0,243 \pm 0,194	0,205 \pm 0,155	0,4615
IL-10	539 \pm 813	1.231 \pm 1.997	0,1821	480 \pm 482	2.293 \pm 4.450	0,7409
TNF- α	11,5 \pm 12,8	241 \pm 1.305	0,0578	215 \pm 397	350 \pm 762	0,4710

*M-W: Mann-Whitney. Ningún valor p es estadísticamente significativo (< 0,05).

IgE: inmunoglobulina E; IL-10: interleucina 10; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; DE: desviación estándar.

zonas, el tiempo que han permanecido en la zona fue superior en los niños que habitan El Bagre y Zaragoza (5 a 3 años), lo cual se refleja en el mayor número de episodios de malaria (5 a 1). Por el contrario, la duración de la enfermedad malárica fue menor en la zona de mayor riesgo (4,4 frente a 7,0 días) y se presentó una mayor frecuencia del *P. falciparum* que presenta menor período de incubación, el cual fue 35% para la zona de mayor riesgo frente al 10% para la de menor riesgo. Los resultados anteriores pueden ser explicados por las repetidas infecciones con *Plasmodium* en la zona de mayor riesgo para la infección que generan una respuesta inmunitaria adaptativa.

Algunos autores mencionan que una alta prevalencia de déficit antropométrico puede ser indicativo de problemas de nutrición y más aún de enfermedades infecciosas³⁻⁶; si se analiza la prevalencia de malaria en los niños de la zona de alto riesgo con respecto a la zona de bajo riesgo, se esperaría en estos niños una mayor frecuencia de desnutrición crónica y global; sin embargo, esto no fue lo encontrado, puesto que en ellos se encontró una prevalencia de desnutrición crónica de 42% frente al 63% de la zona de menor riesgo y de desnutrición global de 47% frente al 65% en Turbo. Estos resultados parecen indicar, que a largo plazo, el riesgo de desnutrición crónica en la zona de mayor riesgo está afectado por otros factores no analizados en este estudio, que por los repetidos episodios de malaria.

En la zona de mayor riesgo malárico predominó el riesgo de desnutrición aguda (38% frente a 28% en la zona de menor riesgo), lo que concuerda con la mayor frecuencia de infecciones por *P. falciparum*.

El promedio de IgE total en la zona de mayor riesgo es el doble que el de la zona de menor riesgo, con diferencia significativa (4.256 ± 4.151 y 2.264 ± 3.058 U/ml; $p = 0,0000$). Aunque en este estudio no se realizó examen coprológico a los niños, los parásitos intestinales pueden afectar fuertemente ambas zonas, por los datos disponibles de otras investigaciones realizadas. Teniendo en cuenta que el riesgo de desnutrición crónica fue mayor en la zona de baja endemicidad para la malaria, podría pensarse que estos niños presentan una mayor frecuencia

de parasitosis intestinales¹⁶⁻¹⁸, y que el incremento de la IgE en la zona de mayor riesgo malárico viene determinado por las infecciones por *Plasmodium*.

El incremento en los valores de IgE total en el 84% de los niños puede ser el reflejo de un desequilibrio en el perfil Th1 a favor del Th2. Estos niveles más altos se observaron en quienes tuvieron algún grado de desnutrición, resultados que concuerdan con los obtenidos por Hagel et al¹⁸, quienes encontraron niveles significativamente más elevados de IgE total en niños desnutridos comparados con niños bien nutridos; estos autores sugieren que la desnutrición inducida por los helmintos potencia la síntesis policlonal de IgE.

Se observaron valores de absorbancias positivos para IgE específica para malaria en el 32% de los niños, resultados que concuerdan con los obtenidos por Desowitz¹⁹, quien encontró un 33% de los sueros positivos utilizando la misma técnica y el mismo punto de corte de seropositividad de 0,25 U de absorbancia. Igual que con la IgE total, se encontró diferencia significativa, con niveles más altos en la región de mayor riesgo. Para algunos autores, aproximadamente el 5% de la IgE total es específica para malaria y ésta aumenta en la enfermedad grave por *P. falciparum*, produciendo más lesiones y trastorno^{20,21}. Nosotros no hemos encontrado diferencias por especie de plasmodio, ni correlación con IgE total, parasitemia, IL-10 y TNF- α , resultados que pueden estar condicionados por la especificidad del método para esta clase de inmunoglobulina, ya que en este estudio no se realizó absorción o determinación de IgG₄, que puede ser responsable de bloquear los receptores Fc de la IgE en pacientes con infecciones por helmintos²².

Los valores séricos de IL-10 se encontraron elevados en ambas zonas, sin diferencia significativa y al compararlos por especie de *Plasmodium* tampoco hubo diferencias, resultado que concuerda con el estudio realizado por Blair et al⁸, donde encontraron aumento significativo de esta citocina en niños entre 4 y 9 años con malaria y no hallaron diferencia significativa por especie de plasmodio entre *P. vivax* y *P. falciparum*. El incremento de la IL-10 puede explicarse por su efecto inmunomodulador sobre el TNF- α , lo

que lleva a un predominio de una respuesta del perfil Th2. La IL-10 puede inhibir otras citocinas proinflamatorias²³ y estimular la producción de anticuerpos contra el parásito. Esta respuesta puede prevenir el desarrollo de anemia controlando la actividad inflamatoria del TNF- α ^{15,24}.

Los niveles séricos del TNF- α fueron estadísticamente más elevados en la zona de mayor riesgo, estadísticamente iguales entre niños nutridos y desnutridos y también igual por especie de plasmodio. Llama la atención encontrar, en ambas zonas, niveles más altos de esta citocina en las infecciones por *P. vivax*, resultados que concuerdan con los de Butcher et al²⁵.

Las concentraciones elevadas de IL-10 parecen ofrecer cierta protección frente a las complicaciones maláricas, y los valores elevados de TNF- α parecen asociarse a estas complicaciones. Resulta conveniente utilizar un indicador de la relación cuantitativa entre ambas citocinas¹⁵, tal como el que aquí se hizo IL-10/TNF- α , el cual refleja el perfil de citocinas inducido por un agente infeccioso específico. La razón IL-10/TNF- α menor o igual a 1,0 indicaría cierta probabilidad de complicarse, mientras que un cociente mayor de 1,0 podría considerarse un factor protector por el control sobre la actividad inflamatoria del TNF- α ¹⁵. En este estudio, la mayoría de los niños, como era esperable, presentaron valores superiores a 1,0 para este índice y ninguno de ellos estuvo complicado. Deben realizarse más estudios sobre esta relación para poder aclarar su utilidad.

En conclusión, los niños procedentes de la zona de mayor riesgo tuvieron más episodios de malaria, mayor tiempo de vivir en la zona, menos días de evolución de la enfermedad, mayor parasitemia, mayor proporción de *P. falciparum*, niveles más altos de IL-10, TNF- α , IgE total y específica para malaria y, al contrario de lo esperado, menos desnutrición que en la zona de menor riesgo para malaria.

En ambas zonas hubo predominio de una respuesta inmunitaria tipo Th2, siendo ésta más pronunciada en la zona de mayor riesgo. Consideramos que en ambas zonas el estado nutricional debe estar influido por otras características no controladas en este estudio.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Universidad de Antioquia y a la Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Los autores agradecen a la comunidad de los municipios de Turbo, El Bague y Zaragoza su participación en el estudio; a los directivos y trabajadores de los hospitales y al personal de malaria de dichos municipios el apoyo logístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genton B, Al-Yaman F, Mezaginy, Taraika J, Alpers MP. Relation of anthropometry to malaria morbidity and immunity in Papua New Guinean Children. *Am J Clin Nutr* 1998;68:734-41.
2. Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bull World Health Organ* 2000;78:1207-21.
3. Edirisinghe JS, Fern EB, Targett GA. The influence of dietary protein on the development of malaria. *Ann Trop Paediatr* 1981;1:87-91.
4. Galicia Paredes E, Urkiza Arana M, Galicia Paredes D, Loureiro González B, Lozano de la Torre M. Estudio del estado nutricional de la población infantil de la zona rural de la costa ecuatoriana. *An Esp Pediatr* 2001;55:517-23.
5. Chandra RK. Nutrition and the immune system. *Proc Nutr Soc* 1993;52:77-84.
6. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: From basic knowledge of dietary manipulation of immune response to practical application or ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14304-7.
7. Blair S, Carmona J, Correa A. Malaria en niños: relaciones entre nutrición e inmunidad. *Rev Panam Salud Pub* 2002;11:5-14.
8. Blair S, Toro F, Correa A, Díaz A, Zabaleta J, Carmona J. Niveles séricos elevados de interleuquina 10 en pacientes con malaria aguda. *Act Med Col* 1999;24:15-8.
9. López Antuñano FJ, Schmunis G. Diagnóstico de malaria Washington Organización Panamericana de la Salud, O.P.S. Publicaciones Científicas, 1988; p. 512.
10. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2000;94:S1/2.
11. Garza L, Yip R, Victora CG. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Genève: Mercedes de Onis, Unit Nutrition WHO, 1993; p. 5-28.
12. Must A, Dallal GF, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
13. Lazarus R, Baur L, Webb K, Blyth F. Body mass index in screening for adiposity in children and adolescents: Systematic evaluation using receiver operating characteristic curves. *Am J Clin Nutr* 1996;63:500-6.
14. Lambros C, Vanderberg JP. Synchronization of the *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages in culture. *J Parasitol* 1979;65:418-20.
15. Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech D, Orago AS, Udhayakumar V. A low interleukin-10 tumor necrosis factor-alpha ratio is associated with malaria anemia in children residing in a holoendemic malaria region in western Kenya. *J Infect Dis* 1999;179:279-82.
16. Ortiz D, Afonso C, Hagel I, Rodríguez O, Ortiz C, Palenque M, et al. Influence of helminthic infections and nutritional status on immune response in Venezuelan children. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8:156-63.
17. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:217-21.
18. Hagel I, Lynch NR, Di Prisco MC, Sánchez J, Pérez M. Nutritional status and the IgE response against *Ascaris lumbricoides* in children from a tropical slum. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:562-5.
19. Desowitz RS. Plasmodium-specific immunoglobulin E in sera from an area of holoendemic malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:478-9.
20. Perlmann P, Perlmann H, ElGhazali G, Blomberg MT. IgE and tumor necrosis factor in malaria infection. *Immunol-Lett* 1999;65:29-33.
21. Perlmann P, Perlmann H, Berzins K, Troye-Blomberg M. Selected problems of malaria blood stage immunity. *Tokai J Exp Clin Med* 1998;23:55-62.

22. Hussain R, Ottesen EA. IgE responses in human filariasis IV. Parallel antigen recognition by IgE and IgG4 subclasses antibodies. *J Immunol* 1986;136:1859-63.
23. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin 10 inhibits nuclear factor kappa B activation in human monocytes. IL-10 and IL4 suppress cytoquine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995;270:9558-63.
24. Kurtzhals JA, Adabayeri V, Goka BQ, Akanmori BD, Oliver-Commey JO, Nkrumah FK, et al. Low plasma concentrations of interleukin 10 in severe malarial anaemia compared with cerebral and uncomplicated malaria. *Lancet* 1998;351:1768-72.
25. Butcher GA, Garland T, Ajdukiewicz AB, Clark IA. Serum tumor necrosis factor associated with malaria in patients in the Solomon Islands. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1990;84:658-61.