

Multimed 2017; 21(5)

SEPTIEMBRE-OCTUBRE

ARTICULO ORIGINAL

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA
HOSPITAL PEDIÁTRICO DOCENTE GENERAL LUIS A MILANÉS
TAMAYO. BAYAMO, GRANMA**

**Respuesta inmune celular en niños con malaria. Hospital
General Luanda, Angola, 2015**

**Cellular immune response in children with malaria. General Hospital
Luanda, Angola, 2015**

**MsC Enferm. Infec. Caridad de las M Borrero Tablada, Esp. Pediatr. Marlin Estela
Maso Zamora.**

Hospital Pediátrico Docente General Luis A Milanés Tamayo. Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la malaria es una enfermedad parasitaria grave producida por esporozoarios del género Plasmodium, es más severa en los niños.

Objetivo: identificar las alteraciones de la respuesta inmune celular en los niños con malaria.

Método: estudio observacional descriptivo del comportamiento de los valores de células en sangre periférica de 26 niños hospitalizados en la sala A de internamiento del Hospital General de Luanda, entre el 12 y el 17 de mayo del 2015.

Resultados: predominó el sexo masculino (60 %), la respuesta celular de neutrófilos y linfocitos y las cifras de hemoglobina están directamente relacionadas con mayor porcentaje

en bajo rango; el 50 % de los niños con cifras de neutrófilos bajos tuvieron la misma relación de resultados positivos y negativos según el complementario gota espesa, en los niños donde disminuyeron los linfocitos se encontró positividad de Plasmodium en gota espesa (71,4 %).

Conclusión: la malaria predominó en niños del sexo masculino en el grupo etáreo de 7 a 9 meses que se caracterizaron por presentar cifras de linfocitos, neutrófilos y hemoglobina bajas. No hubo diferencias entre la positividad de la gota espesa relacionados con los títulos de neutrófilos bajas, los niños infectados con malaria que tienen títulos de linfocitos bajos expresan mayor positividad en los resultados de Plasmodium en la gota espesa y tienen peor pronóstico.

Palabras clave: inmunidad celular, niño, malaria.

ABSTRACT

Introduction: malaria is a severe parasitic disease caused by sporozoites of the genus Plasmodium; it is more severe in children.

Objective: to identify alterations of cellular immune response in children with malaria

Method: a descriptive observational study of the behavior of the peripheral blood cell values of 26 hospitalized children in Ward A of the General Hospital of Luanda between May 12 and 17, 2015.

Results: predominantly male sex (60%), neutrophil and lymphocyte cellular response and hemoglobin levels are directly related to higher percentage in low range; 50% of the children with low neutrophil numbers had the same positive and negative results according to the complementary thick drop; in the children where lymphocytes were decreased, Plasmodium positivity was found in dense gout (71.4%).

Conclusion: malaria predominated in male children aged 7 to 9 months, who were characterized by low numbers of lymphocytes, neutrophils and hemoglobin. There were no differences between the positivity of the thick drop associated with low neutrophil titers, children infected with malaria who have low lymphocyte titers express greater positivity in the Plasmodium results in the thick drop and have worse prognosis.

Key words: cellular immunity, child, malaria.

INTRODUCCION

La malaria es una de las enfermedades que más muertes causa al año en lugares endémicos, causa más de 300 millones de casos clínicos y entre uno y tres millones de muertes al año en lugares endémicos. ¹

Existen diferentes formas de infección de la malaria, entre ellas está el paludismo congénito (transplacentario), el paludismo transfusional (transfusión de sangre), el paludismo introducido (paludismo del viajero o importado) y el paludismo recidivante (reactivación de infección por hipnozoitos). ²

Esta enfermedad se transmite por la picadura de un mosquito hembra de la familia *Anopheles* que transmite el parásito que se encuentra en sus glándulas salivares después de pasar por unos estadios dentro del mosquito. ³

El parásito de la malaria tiene un ciclo de vida en el humano, que consiste en entrar al cuerpo por vía intradérmica, infectar los hepatocitos, burlar el sistema de defensa del organismo que se activa con su entrada, replicarse, invadir los eritrocitos circulantes y producir nuevos parásitos que van a continuar con el ciclo de vida del parásito. ⁴

En este trabajo se pretende explicar la respuesta inmune a malaria la cual tiene diferentes etapas en dependencia del estadio del parásito. Inicialmente va a haber una respuesta generada por el sistema inmune de la dermis que se activa ante la picadura del mosquito, seguido a esto, el parásito va a viajar por vía sanguínea a sus células blanco que son los hepatocitos en donde se genera la respuesta inmune más amplia ante la infección; y por último, se da el estadio eritrocitario en el cual el parásito ingresa a los eritrocitos causando cambios estructurales en estos y usándolos como hospederos para continuar su replicación y su posterior liberación con el fin de infectar a otras células y organismos.

En cuanto a la prevención contra la malaria existen dos alternativas que aún se encuentran en estudio, la primera, está enfocada a la erradicación del vector (*Anopheles*) a partir de insecticidas y la segunda alternativa hacia la creación de vacunas, con el fin de generar memoria inmunológica para que el huésped sea capaz de combatir eficientemente al parásito, enfocando su ataque en los estadios pre-eritrocíticos. ^{1,2-4}

En Angola, la malaria es una enfermedad endémica y es la principal causa de hospitalizaciones y muertes en el país, es principalmente endémica en las provincias de Cabinda, Uige, Malanje, Luanda Norte, Luanda Sur y Kwanza Norte. En 2011, la malaria afectó, en todo el país, a más de siete mil personas, de acuerdo con una declaración conjunta del Ejecutivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF: "En Angola, debido a la falta de saneamiento ambiental y al número todavía insuficiente de los servicios de salud, la malaria sigue siendo un importante problema de salud en el país y la primera causa de muerte".²⁻⁴

La presente investigación se realizó con el objetivo de identificar las alteraciones de la respuesta inmune celular en los niños con malaria.

METODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo del comportamiento de los valores de células en sangre periférica de 26 niños hospitalizados en la sala A de Internamiento del Hospital Geral de Luanda, en un período comprendido entre el 12 y el 17 de mayo del 2015. Los datos necesarios que se evaluaron se recogieron durante la entrevista a las madres de los niños y la información se obtuvo de forma activa, mediante la revisión de los complementarios realizados incluidos desde el internamiento o ingreso en las salas del hospital dentro de las historias clínicas.

Se confeccionó una base de datos mediante el programa estadístico SPSS versión 10.0 para Windows, con el cual también se procesó dicha base.

Métodos empleados

En la investigación se emplearon métodos teóricos (análisis-síntesis, inductivo-deductivo e histórico-lógico), empíricos (la observación para confirmar diagnóstico, así como el examen físico y los exámenes de laboratorio) y estadísticos (para la recolección, procesamiento y análisis de la información obtenida).

RESULTADOS

La tabla 1 expresa la relación existente entre los pacientes con malaria y las variables demográficas: edad y sexo, observándose que predominó el sexo masculino sobre el femenino. Para el sexo masculino el 60 % correspondió al grupo etáreo de 6-9 meses mientras que para el sexo femenino no hubo diferencias significativas entre los grupos de 3-

6 y 7-9 meses el porcentaje osciló entre un 40-44 % con 4 pacientes en cada caso respectivamente.

Tabla 1. Pacientes según grupos de edad y sexo.

Grupos de Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
0 a < 2m	1	50.0	1	50.0	2	7.7
3m a < 6m	6	60.0	4	40.0	10	38.5
7m a < 9m	5	55.6	4	44.4	9	34.6
> 9m	2	40.0	3	60.0	5	19.2
Total	14	53.8	12	46.2	26	100

La tabla 2 se refiere a la relación que existe entre la respuesta celular de neutrófilos y linfocitos y las cifras de hemoglobina, observándose que están directamente relacionados la respuesta celular baja tanto para las células como para la hemoglobina; el mayor por ciento de pacientes se encuentra en el rango bajo: para neutrófilos 50 %, para linfocitos 65.4 % y para la hemoglobina 73.1 %.

Tabla 2. Pacientes según valores de neutrófilos y linfocitos.

Valores	Neutrófilos		Linfocitos		Hemoglobina	
	No.	%	No.	%	No.	%
Bajo	13	50.0	17	65.4	19	73.1
Normal	10	38.5	6	23.1	6	23.1
Alto	3	11.5	3	11.5	1	3.8
Total	26	100	26	100	26	100

La tabla 3 expresa la relación entre los valores de neutrófilos y el diagnóstico comprobado del *Plasmodium* en sangre, observándose que el 50 % de los niños con cifras de neutrófilos

bajos tuvieron la misma relación de resultados positivos y negativos según complementario gota espesa.

Tabla 3. Pacientes según valores de neutrófilos y el diagnóstico comprobado del plasmodium en sangre.

Valores	Neutrófilos		<i>Plasmodium</i>			
	No.	%	Positivo		Negativo	
			No.	%	No.	%
Bajo	13	50.0	7	50.0	6	50.0
Normal	10	38.5	6	42.9	4	33.3
Alto	3	11.5	1	7.1	2	16.7
Total	26	100	14	100	12	100

La tabla 4 muestra la relación existente entre el título de linfocitos y la positividad de la gota espesa, apreciándose claramente que en aquellos niños donde los linfocitos disminuyeron 65.4 % se hizo marcada la positividad del *Plasmodium* en la gota espesa 71.4 %.

Tabla 4. Relación existente entre el título de linfocitos y la positividad de la gota espesa.

Valores	Linfócitos		<i>Plasmodium</i>			
	No.	%	Positivo		Negativo	
			No.	%	No.	%
Bajo	17	65.4	10	71.4	7	58.3
Normal	6	23.1	1	7.1	5	41.7
Alto	3	11.5	3	21.4	0	0.0
Total	26	100	14	100	12	100

DISCUSION

Según lo recogido en la publicación el Mundo la malaria sigue matando a un niño cada 60 segundos, con cifras de alta morbilidad sin interesar sexo.²⁻⁴ Parte de esta tragedia se debe a las desigualdades existentes en el país africano. Mientras la economía local crece anualmente a más de un 7 % por los ingresos del petróleo, el 38 % de los habitantes de Angola aún viven en la pobreza. Esto afecta directamente al sistema sanitario del país² sobre todo porque la mayoría de la población vive en condiciones de pobreza, los niños resultan los más afectados. Fisiológicamente en estas edades hay inmadurez del sistema inmune concomitando con la disminución de la inmunidad transferida por la madre a través de la lactancia materna y de la barrera transplacentaria; por lo que el organismo debe sintetizar proteínas entre las que se encuentran los anticuerpos para combatir cualquier agente reconocido como extraño (virus, bacterias, hongos, parásitos, detritos celulares), si no ocurre de esa manera propicia el incremento de la susceptibilidad a las infecciones de etiología múltiple.

En los pacientes del estudio hubo correspondencia entre los resultados de los valores de neutrófilos, linfocitos y hemoglobina bajas, tal como lo expresan varios autores.^{1,4} Merino se refiere a que la anemia es uno de los signos y síntomas más frecuentes en la malaria, su severidad no se correlaciona y usualmente no es proporcional con el nivel de parasitemia. Las causas fundamentales de esta anemia son tres: a) destrucción del eritrocito durante el ciclo parasitario; b) hemólisis mediada por reacciones inmunes; c) depresión moderada y transitoria de la eritropoyesis. La lisis de los eritrocitos no se debe únicamente al *Plasmodium* y la lisis de eritrocitos parasitados, sino también por mecanismos inmunológicos que afectan a eritrocitos no parasitados también, describe la presencia de altos títulos de anticuerpos contra ciertos polipéptidos de la membrana del eritrocito, incluyen aquellos contra polipéptidos intracelulares tales como componentes del citoesqueleto, por ejemplo el de la actina. Estos anticuerpos podrían inducirse por antígenos expuestos, debido a la lesión acentuada de los eritrocitos que se produce durante la fase aguda del paludismo. Lo anterior condiciona en estos pacientes peor evolución y pronóstico.⁵⁻⁸

La evidencia del *Plasmodium* en sangre, unida a las cifras de neutrófilos normales y bajos está relacionada con que este tiene la capacidad de evadir al sistema inmune haciendo uso

de sus proteínas para inhibir cascadas de señalización que van a contribuir al aumento de la respuesta inmune contra él. Merino,⁶ se refiere a que los linfocitos T y sus subpoblaciones se han estudiado principalmente en pacientes infectados con *Plasmodium falciparum*, y ha descrito una franca reducción de los linfocitos T periféricos y evidenciado por tanto el número de células formadoras de rosetas espontáneas⁹⁻¹² o como el número de linfocitos positivos para el marcador de superficie reconocido por el anticuerpo monoclonal OKT3. Sin embargo otros autores han encontrado un porcentaje normal de linfocitos T en la circulación.^{10,13} Todos los pacientes de este estudio se interpretaron como enfermos, debido a su cuadro clínico al ingreso.

En los niños incluidos en el estudio se evidenció que hay una correspondencia con lo planteado en la bibliografía, donde los linfocitos disminuyeron se hizo marcada la positividad del *Plasmodium* en la gota espesa debido al fallo del mecanismo de respuesta de citotoxicidad celular para el tipo de linfocitos CD8 positivo responsables de esta función celular como importante mecanismo de defensa.¹⁵⁻¹⁸ La respuesta inmune del hospedero al *Plasmodium* es dependiente de linfocitos T, como ha sido claramente demostrado en modelos experimentales y también mediante la determinación de la modificación del curso de la infección malarica por timectomía neonatal, por suero antitimocito, suero antilinfocitario y en ratones con ausencia congénita del timo, ratón desnudo.^{19,20}

La bibliografía hace referencia además a que en los modelos experimentales se ha demostrado que los roedores carentes o despojados de los linfocitos T son incapaces de establecer una respuesta efectora contra el parásito, hay un agravamiento de la infección, o se desarrolla una infección letal por el *Plasmodium*.¹⁹

CONCLUSIONES

La malaria predominó en niños del sexo masculino en el grupo etáreo de 7 a 9 meses que se caracterizaron por presentar cifras de linfocitos, neutrófilos y hemoglobina bajas. No hubo diferencias entre la positividad de la gota espesa relacionados con los títulos de neutrófilos bajas, los niños infectados con malaria que tienen títulos de linfocitos bajos expresan mayor positividad en los resultados de plasmodium en la gota espesa y tienen peor pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hafalla JC, Silvie O, Matuschewski K. Cell biology and immunology of malaria. *Inmunol Rev* [Internet]. 2011[citado 08 May 2016]; 240(1):297-316. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-065X.2010.00988.x/pdf>.
2. Angola, el país más letal para los niños en el mundo. *La Tercera* [Internet]. 2015 [citado 08 May 2016]. Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/angola-el-pais-mas-letal-para-los-ninos-en-el-mundo>.
3. La malaria mata a diario en Angola. *Jornal de Angola (Fundación Sur)* [Internet]. 2015 [citado 08 May 2016]. Disponible en: <http://www.africafundacion.org/spip.php?article20650#>.
4. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico no. 50 de la malaria en Colombia [Internet]. 2012 [citado 08 May 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=boletines&alias=1374-bol50-12-malaria&Itemid=688.
5. Adner MM, Altstatt LB, Conrad ME. Coombs positive haemolytic disease in malaria. *Ann Intern Med*. 1968; 68(1):33-8.
6. Merino F. Respuesta inmunológica en la malaria. *Inmunol* [Internet]. 1987 [citado 08 May 2017]; 6(1). Disponible en: <http://www.inmunologia.org/Upload/Articles/1/7/171.pdf>.
7. Patarroyo ME, Patarroyo MA. Emerging Rules for Subunit-Based, Multiantigenic, Multistage Chemically Synthesized Vaccines. *Acc Chem Res* [Internet]. 2007[citado 08 May 2017]; 41(3):377-86. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ar700120t>.
8. Berzins K, Wahlgren M, Perlmann P. Studies on the specificity of antierythrocyte antibodies in the serum of patients with malaria. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1983 [citado 08 May 2016]; 54: 313-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1535878/pdf/clinexpimmunol00152-0027.pdf>.

-
9. Boonpucknaviq S, Udomsanqetch R. Immunological aspects in *Plasmodium falciparum* infections. J Clin Lab Immunol. 1983; 12(1): 37-40.

 10. Strickland GT, DeSilva S, Sayles PC. Lymphocyte changes in murine and human malaria. Tropenmed Parasitol. 1979; 30 (1):35-42.

 11. Wyler DJ. Peripheral lymphocyte subpopulations in human *falciparum* malaria. Clin Exp Immunol [Internet]. 1976 [citado 08 May 2016]; 23 (3): 471-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1538392/pdf/clinexpimmunol00253-0079.pdf>.

 12. Greenwood BM, Odolaju AJ, Stratton D. Lymphocyte Changes in acute malaria. Trans R Soc Trop Mec Hyg. 1977; 71(5): 408-10.

 13. Brasseur P, Agrapart M, Ballet JJ, Druilhe P, Warrell MJ, Tharavanij S. Impaired cell mediated immunity in Plasmodium falciparum infected in patients with high parasitemia and cerebral malaria. Clin Immunol Immunopathol. 1983; 27(1):38-50.

 14. Naitza S, Spano F, Robson KJH, Cristanti U. The Thrombospondin-related Protein Family of Apicomplexan Parasites: The Gears of the Cell Invasion Machinery. Parasitol Today. 1998; 14(12): 479–84.

 15. Frevert U, Usynin I, Baer K, Klotz C. Nomadic or sessile: can Kupffer cells function as portals for malaria sporozoites to the liver? Cell Microbiol. 2006; 8(10):1537–46.

 16. Usynin I, Klotz C, Frevert U. Malaria circumsporozoite protein inhibits the respiratory burst in Kupffer cells. Cell Microbiol. 2007; 9(11):2610-28.

 17. Yalaoui S, Huby T, Franetich JF, Gego A, Rametti A, Moreau M, *et al.* Scavenger receptor BI Boosts Hepatocyte Permissiveness to *Plasmodium* Infection. Cell Host & Microb [Internet]. 2008 [citado 08 May 2016]; 4(11): 283–92. Disponible en: [http://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128\(08\)00256-4.pdf](http://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128(08)00256-4.pdf).

18. Silvie O, Rubinstein E, François F, Prenant M, Belnoue E, Rénia L, *et al.* Hepatocyte CD81 is required for Plasmodium falciparum and Plasmodium yoelii sporozoite infectivity. Nat Med. 2003; 9(1): 93-6.
19. Stechschulte JN. Plasmodium berghei infection in thymectomized rats. Proc Soc Exptl Biol Med. 1969; 131(3): 743-52.
20. Roberts DW, Rank RG, Weidanz WP, Finerty JF. Preventions of recrudescences malaria in nude mice by thymic grafting or by treatment with hyperimmune serum. Infect Immun [Internet]. 1977 [citado 08 May 2016]; 16(3): 821-6. Disponible en: <http://iai.asm.org/content/16/3/821.long>.
21. Tsuji M, Zavala F. T cells as mediators of protective immunity against liver stages of Plasmodium. Trends Parasitol. 2003; 19(2):88–93.

Recibido: 14 de junio de 2017.

Aprobado: 18 de julio de 2017.

Caridad de las M Borrero Tablada. Hospital Pediátrico Docente General Luis A Milanés Tamayo. Bayamo. Granma, Cuba. E mail: caryb@infomed.sld.cu