

Rosa Magdalena Uscátegui Peñuela¹, Lady Vanessa Corrales Agudelo¹,
Eliana María Pérez Tamayo¹, Adriana Correa Botero², Luz Mariela Manjarrés Correa¹,
Jaime Carmona Fonseca², Alejandro Estrada Restrepo³

Resumen

Antecedentes: la malaria, la desnutrición y la inseguridad alimentaria, son problemas de salud pública en Colombia, que deben estudiarse integradamente. **Objetivo:** describir la relación entre morbilidad por malaria con desnutrición proteico-calórica, anemia y deficiencia de vitamina A y de zinc en los niños e inseguridad alimentaria en sus hogares, al igual que el efecto de los suplementos poblacionales de retinol, hierro y zinc sobre morbilidad por malaria. **Metodología:** se consultaron Medline y otras bases biográficas. **Resultados:** la desnutrición proteico-calórica y las deficiencias de vitamina A y zinc, aumentan la morbilidad por malaria. Los estudios sobre los efectos de los suplementos poblacionales de micronutrientes en niños sobre morbilidad por malaria por *P. falciparum* muestran: los de vitamina A, sugieren efecto protector, los de zinc no tienen resultados concluyentes frente a la malaria pero otros beneficios y los de hierro, tienen efecto perjudicial. Los estudios sobre los efectos de tales suplementos sobre la morbilidad por malaria por *P. vivax* son incipientes y en el caso del hierro, parecen estar influenciados por la

- 1 Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana, Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. rosauscategui@gmail.com
- 2 Grupo Salud y Comunidad, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- 3 Grupo de Demografía y Salud, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Como citar este artículo: Uscátegui Peñuela RM, Corrales Agudelo LV, Pérez Tamayo EM, Correa Botero A, Manjarrés Correa LM, Carmona Fonseca J, et al. Malaria, desnutrición en niños e inseguridad alimentaria en sus hogares: una revisión. *Perspect Nutr Humana*. 2009;11:55-70.

Malaria, desnutrición en niños e inseguridad alimentaria...

edad de los niños y si se usan solos o combinados con zinc. La malaria coexiste con la inseguridad alimentaria en el hogar y la prevención de esta última contribuye a reducir la desnutrición infantil y posiblemente la morbimortalidad por malaria. **Conclusión:** reducir la inseguridad alimentaria disminuirá la desnutrición infantil y las deficiencias de micronutrientes, así contribuirá a reducir la morbi-mortalidad por malaria. En zonas endémicas para *P. falciparum*, los suplementos poblacionales de vitamina A tienen resultados promisorios: los efectos de los suplementos de zinc no son claros aún y los de hierro son perjudiciales.

Palabras clave: malaria, desnutrición infantil, desnutrición proteico calórica, vitamina A, zinc, hierro, niños.

Malaria and malnutrition in children and household food insecurity: a review

Abstract

Background: malaria and household food insecurity are public health problems in Colombia that should be studied in an integrated approach. **Objective:** to describe the relationship between malaria and malnutrition, deficiencies of vitamin A, zinc and anaemia in children; and household food insecurity, as well as the effect of retinol, iron and zinc supplements on morbidity and mortality in children with malaria infection. **Methodology:** Medline and other databases were searched. **Results:** the articles showed that protein-caloric malnutrition and deficiencies of both vitamin A and Zinc increase morbidity and mortality associated to Malaria infection. Studies of the effects of micronutrient supplements on morbidity and mortality associated to Malaria caused by *P. falciparum* confirmed that vitamin A supplements' may has a protective effect; studies of zinc on malaria are no conclusive, although it has other benefits; and supplement of iron could presents a deleterious effects, an it seems to be influenced by children age and if it is administer alone o combined with zinc. There is a strong relationship between Household food insecurity and malaria. Prevention of household food insecurity should contribute to decrease children malnutrition and to reduce the morbidity and mortality associated to malaria. **Conclusion:** Improving household security could help to reduce malnutrition and micronutrients deficiencies in children, contributing to reduce morbidity and mortality associated to malaria. In endemic areas for *P. falciparum* vitamin A population supplementation has promising results. Studies of zinc are not conclusive and iron has deleterious effects.

Keywords: malaria, malnutrition, protein energy malnutrition, vitamin A, zinc, iron, children.

INTRODUCCIÓN

En Colombia y en muchos países de América Latina, el paludismo continúa siendo un grave problema de salud pública, el que frecuentemente se presenta con desnutrición proteico-calórica infantil (DPC) como máxima expresión de la inseguridad alimentaria (IA). Combatir la malaria es una priori-

dad sanitaria internacional, por su alta morbilidad y mortalidad en varios países del mundo y por la elevada incapacidad laboral y social que genera (1).

La transmisión del paludismo varía entre regiones, incluso en un mismo país, porque depende de las particularidades de la especie de *Plasmodium* y de *Anopheles* predominantes en la zona, lo mismo que

de las condiciones ecológicas, factores socioeconómicos y por supuesto, de las características del hospedero que determinan su capacidad para defenderse de las infecciones; entre tales características se incluye el estado nutricional. Entender cómo se relacionan la DPC y la deficiencia de micronutrientes con la malaria en los niños, y la inseguridad alimentaria es indispensable para definir acciones tendientes a combatir estos problemas, que coexisten en las zonas palúdicas colombianas, en particular las ubicadas en el departamento de Antioquia.

Este documento corresponde a una revisión bibliográfica realizada con el objetivo de explorar la relación entre morbilidad y mortalidad por malaria con DPC y deficiencia de vitamina A, hierro y zinc, en los niños y la IA en sus hogares. A continuación se ilustra la presencia de estos problemas, en dos zonas palúdicas del departamento de Antioquia (Colombia).

Las zonas del Bajo Cauca y el Urabá antioqueño aportan 90% de los casos de malaria ocurridos en el departamento de Antioquia (2,3), en donde se reportaron 41.012 episodios durante el año 2006, de los cuales 48% sucedieron en la región de Urabá (3353.5 casos/100000 habs) y según estudios previos 29% de los episodios ocurren en niños de 5-14 años (4). Este grupo poblacional tiene alta prevalencia de desnutrición, como lo reveló una investigación en niños palúdicos de 5-10 años del municipio de Turbo; en la cual se encontró que 29% tenían desnutrición crónica (puntaje $Z < -2$), y 5% desnutrición aguda (puntaje $Z < -2$) (5). Resultados similares se han reportado en otros estudios de zonas palúdicas colombianas (6,7); en todos los casos las cifras de desnutrición para niños de 5-9 años de edad fueron superiores a las reportadas en la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Colombia (ENSIN 2005), que reveló para este

grupo poblacional 13% de desnutrición crónica y 1% de aguda (8).

A los problemas descritos en los niños de zonas palúdicas colombianas se suman la anemia y la deficiencia de zinc; según la encuesta citada, 33% de los niños de 5-12 años de la región central, donde está ubicada Antioquia, presentaron anemia (8), prevalencia que corresponde a un problema grave de salud pública (9); las cifras son aún mayores en los niños con episodios agudos de malaria (10,11). Las concentraciones séricas de zinc en niños palúdicos colombianos no se han estudiado, pero si se sabe que 24% de la población de 1-4 años residente en la región central de Colombia, tiene valores séricos bajos de este mineral (8).

En los niños palúdicos colombianos se han encontrado concentraciones bajas de retinol (12), básicamente explicables por la reacción inflamatoria de fase aguda, las cuales alcanzan el límite inferior del intervalo de normalidad, una vez curada la malaria (13). Aunque la ENSIN 2005 (8) informó que solo 6% de la población de 1-4 años presentaba deficiencia subclínica de retinol, con mayor prevalencia en la población rural y en los más pobres, hay que considerar las limitaciones que tienen los valores séricos de retinol como indicadores de deficiencia subclínica de vitamina A (14).

La desnutrición en los niños es la consecuencia más inmediata de la inseguridad alimentaria en el hogar, en efecto ha sido documentada en familias campesinas de Bahía Solano (Chocó), entre quienes 24% carecían de alimentos suficientes para cubrir los requerimientos energéticos familiares (15). Las cifras fueron aún mayores cuando se evaluó la IA mediante la escala validada para Colombia (16), con esta metodología, se encontró que entre las tres regiones antioqueñas con mayor IA en el hogar, estaban el Bajo Cauca (82%) y Urabá (78%),

con cifras mayores en los hogares de la zona rural, 90% en el Bajo Cauca y 83% en Urabá (17-19), estas prevalencias son notablemente superiores al promedio nacional (41%) (8).

METODOLOGÍA

Se usaron fuentes secundarias de información disponible en Internet y en las bibliotecas de la ciudad de Medellín (Antioquia, Colombia). Se consultaron las siguientes bases de literatura científica biomédica: Medline, Lilacs, Springer, MD Consult, Web of Science, Ovid, ScintDirect, Ebsco y Cochrane. La búsqueda se realizó entre marzo de 2007 y agosto de 2009, se incluyeron los trabajos publicados en texto completo de investigación, revisión, reflexión, cartas al editor o declaraciones de organismos internacionales.

La exploración se hizo buscando en palabras clave, título o resumen: malaria, children y malnutrition. Las búsquedas se repitieron cambiando malaria por *P. falciparum* o *P. vivax*; malnutrition por nutritional status o undernutrition o por el nombre específico de los micronutrientes de interés, tales como vitamina A o retinol, zinc, iron o anemia. Para explorar la relación entre malaria e inseguridad alimentaria en el hogar se buscó en título o abstract: malaria y household food security o food insecurity. Igualmente, se consiguió información para documentar la magnitud de la prevalencia de desnutrición, deficiencia subclínica de retinol, anemia y malaria en niños colombianos, lo mismo que sobre el papel antiinfeccioso de la vitamina A, el hierro y el zinc. Para lo relacionado con estado nutricional se aceptaron estudios en menores de 18 años de ambos sexos y de cualquier país.

RESULTADOS

Desnutrición proteico-calórica y malaria

Se estima que la desnutrición proteico-calórica (DPC) es la causa básica de más de 50% del total de la mortalidad infantil en el mundo. Las regiones con mayores prevalencias, como el sudeste de Asia y algunos países de África, son también las que presentan la mayor morbi-mortalidad por malaria (20). La DPC se asocia con alteraciones en la inmunidad mediada por células, en la función fagocitaria, el sistema del complemento, las concentraciones de inmunoglobulina A secretoria y la producción de citocinas (21), factores que afectan la capacidad del huésped para combatir al *Plasmodium*. A pesar de ser ampliamente reconocido el efecto perjudicial de la desnutrición sobre la salud, ha existido controversia sobre la relación entre desnutrición y malaria, inclusive hasta en el siglo pasado se encontraban publicaciones en las cuales se concebía la DPC como un factor protector de malaria (22-24), sin embargo, investigaciones más recientes permiten llegar a conclusiones opuestas. A continuación se presentan los resultados sobre la relación entre DPC y morbilidad por malaria y seguidamente los que relacionan DPC con mortalidad por la enfermedad en mención.

Desnutrición y morbilidad por malaria: los expertos internacionales que participaron en el proyecto de evaluación comparativa de riesgo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocido con la sigla CRA por su nombre en inglés, revisaron los estudios en los menores de cinco años que examinaban la relación entre la morbimortalidad por enfermedades infecciosas y DPC, publicados en la literatura biomédica entre 1966 y 2001 (20,24); ellos identificaron cinco estudios poblacionales, aunque únicamente en dos se expresó la DPC en forma dicotómica, uno de ellos realizado en Gambia (n=317) (25) y el

otro en Vanuatu (n=1511) (26). En el estudio de Gambia se hizo la evaluación antropométrica al inicio de la temporada de lluvias y estos datos se relacionaron con la presencia de malaria durante la misma; los resultados mostraron que los niños con mayor déficit de peso para la edad, tenían riesgo ligeramente superior de presentar alta parasitemia, aunque los datos no fueron estadísticamente significativos. En el estudio de Vanuatu se encontró que la prevalencia de malaria por *P. vivax* durante seis meses de seguimiento, fue 2,6 veces mayor entre los niños desnutridos en comparación con los eutróficos. Sin embargo, el riesgo relativo (RR) combinado de los dos estudios citados, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre quienes tenían desnutrición global y quienes no, RR 1,31 (IC 95% 0,92-1,88) (20).

Estudios posteriores a la revisión de los expertos del proyecto CRA documentan cómo la malaria predispone al deterioro nutricional durante la primera década de la vida, especialmente durante los dos primeros años, aún cuando los episodios palúdicos no sean graves, como lo revela una investigación en 265 niños de 0-8 años, residentes en la costa de Kenia, quienes fueron seguidos por dos años, durante los cuales se registraron los casos de malaria. Entre los niños que tenían menos de dos años cuando ingresaron al estudio, aquellos que padecieron malaria tuvieron mayor riesgo de presentar desnutrición global (P/E) (RR 1,65; IC 95% 1,10-2,20), igualmente, en el total de participantes en el estudio se encontró mayor riesgo de retardo en talla entre quienes habían desarrollado malaria (RR 1,91; IC 95% 1,01-3,58) (27). El efecto adverso de la malaria sobre el estado nutricional también se ha documentado en adolescentes varones del oeste de Kenia, donde la transmisión de la malaria es intensa y perenne; durante un seguimiento de 16 meses se encontró menor índice de masa corporal

en los adolescentes con mayor parasitemia (28). De hecho, las acciones poblacionales para combatir la malaria en Vietnam, mostraron efecto positivo sobre el crecimiento de los preadolescentes, reflejado por el incremento de talla para la edad en unidades Z, del orden de 11% en los varones y 14% en las niñas (29). Los estudios presentados muestran que la DPC y la malaria coexisten, incluso los mecanismos biológicos mediante los cuales la DPC favorece la infección están ampliamente documentados en la literatura, además la infección palúdica, aún en los casos no complicados, se acompaña de fiebre e inapetencia (30) y es bien conocido que el incremento en la temperatura corporal aumenta las demandas energéticas, difíciles de cubrir durante los episodios agudos por la baja ingestión de alimentos, factores que impactan directamente sobre el estado nutricional, especialmente en los habitantes de las zonas con alta transmisión de esta enfermedad, quienes padecen varios episodios al año.

Desnutrición y mortalidad por malaria: algunos estudios han demostrado que la desnutrición crónica en los niños aumenta la frecuencia y gravedad de la malaria, Fishman y su grupo siguieron la metodología propuesta por Pelletier y otros (31,32) para calcular el RR de morir por malaria en niños con desnutrición aguda, con base en los datos de tres estudios longitudinales que contaban con registros del estado nutricional y causa conocida de muerte documentada mediante autopsia verbal (20,33), uno de ellos realizado en Ghana en menores de un año y los otros dos en menores de cinco años residentes en Guinea-Biseseau y Senegal. Los investigadores mencionados encontraron que la probabilidad de morir por malaria fue mayor a medida que aumentaba el grado de déficit de P/E, así: 9,5 (IC 95% 3,3-27,7) en los desnutridos graves, 4,5 (IC 95% 2,20-9,15) en los moderados y 2,1 (IC 95% 1,48-3,02) en los leves (34).

Después de la publicación de Fishman se divulgaron los resultados de otro estudio realizado en 1.862 menores de tres años de Kenia, en quienes se observó que aquellos con retardo en el crecimiento tuvieron 77% más episodios palúdicos, 98% mayor parasitemia y 65% más anemia grave durante la malaria, en comparación con quienes no tenían desnutrición crónica. Pese a las limitaciones para interpretar causalidad en un estudio cross-sectional, por ser el retardo en talla un proceso crónico, los autores concluyeron que la desnutrición crónica aumenta la incidencia y gravedad de la malaria (35).

De los resultados presentados sobre desnutrición y morbi-mortalidad se concluye que la desnutrición aumenta la morbilidad y gravedad de la malaria, al mismo tiempo que la malaria incrementa la desnutrición.

Deficiencia de micronutrientes y malaria

La deficiencia de micronutrientes, aún en estados leves produce diversas alteraciones de la respuesta inmune. En particular se ha estudiado la relación entre las deficiencias de vitamina A, hierro y zinc con la malaria.

Deficiencia de vitamina A y malaria: en la actualidad, la carencia de vitamina A sigue siendo un problema generalizado de salud pública en los países del sur de Asia y África donde el paludismo es endémico; según la OMS tienen riesgo de contraer malaria 77% de los habitantes del sur de Asia y 84% de los residentes en África (1). De acuerdo con el último reporte de la OMS sobre deficiencia de vitamina A publicado en 2009, la mayor proporción de niños en edad preescolar afectados por ceguera nocturna está en África (2%), con un porcentaje cuatro veces mayor al reportado en el sudeste de Asia (0,5%). Se estima que en el mundo existen alrededor de cinco millones de niños preescolares con ceguera nocturna, de los cuales la mitad (2,55 millones) viven en África (36).

La vitamina A participa en una amplia gama de procesos inmunológicos, como la activación y proliferación de linfocitos, diferenciación de linfocitos T ayudadores y la producción de anticuerpos específicos (37). Los suplementos de retinol se han usado con éxito para reducir la mortalidad infantil por varias causas (38).

Los primeros estudios sobre vitamina A y malaria fueron revisados y comentados por el Grupo Internacional Consultor sobre vitamina A, conocido con la sigla IVACG por su nombre en inglés (39), en uno realizado en 1946, en pollos, se asoció la deficiencia de esta vitamina con menor gravedad de los episodios palúdicos, pero posteriormente otros estudios en animales permitieron concluir que la deficiencia de vitamina A los hace más vulnerables a la morbilidad y mortalidad por malaria (24). Varios estudios publicados entre 1992 y 2000 en humanos, reportaron concentraciones bajas de retinol durante los episodios palúdicos y en algunos casos, relación inversa entre retinol sérico y parasitemia por *P. falciparum* (40-42). Sin embargo, se ha observado que las concentraciones de retinol disminuyen como parte de la respuesta inflamatoria, incluso en personas sin deficiencia de vitamina A, esta respuesta fisiológica confunde la interpretación de las asociaciones entre el estado nutricional de la vitamina A y la morbilidad por malaria (43).

Hasta el año 2001 había publicados dos ensayos clínicos controlados en los cuales se administraron suplementos poblacionales de vitamina A o un placebo, a niños residentes en zonas palúdicas, uno de ellos realizado en Ghana, por Binka y colaboradores y el otro, en Papúa Nueva Guinea, por Shankar y su grupo. En el estudio de Ghana los niños fueron seguidos durante un año, al cabo del cual no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fiebre, ni en la parasitemia entre el grupo con vitamina A y el control, por lo que los autores concluyeron que los suplementos de vitami-

na A no tuvieron ningún impacto sobre el paludismo (44). Sin embargo, según Shankar, el pequeño tamaño muestral en este estudio, no tenía la potencia necesaria para detectar diferencias inferiores a 70% en la morbilidad palúdica entre quienes recibieron el suplemento y quienes no lo recibieron (45).

La prueba definitiva de que los suplementos poblacionales de vitamina A en zonas con alta deficiencia de la misma protegen contra la malaria, procede del estudio de Papúa Nueva Guinea en niños de 6-60 meses, quienes recibieron 200.000 UI de retinol o un placebo, cada tres meses durante 13 meses, y fueron evaluados para detectar malaria por gota gruesa durante las visitas domiciliarias y, seguidos aquellos pacientes que consultaron al centro de salud local. Al finalizar el estudio, los niños en el grupo con vitamina A presentaron 30% menos episodios febriles asociados con *P. falciparum*, 36% menos parasitemia y 11% menos esplenomegalia (46). Este estudio utilizó un diseño más potente que el de Binka en Ghana, evaluó mayor número de variables de la enfermedad y tenía más poder estadístico para investigar la relación entre la vitamina A y la morbilidad por malaria (39).

El mecanismo propuesto para explicar el efecto protector de la vitamina A frente a la malaria procede de los estudios de Serghides, los cuales mostraron que el ácido 9 cis retinoico, un metabolito de la vitamina en mención, estimula la expresión de CD36 en los macrófagos, receptor importante para reconocer los glóbulos rojos parasitados y fagocitarlos; igualmente, mediante el receptor activador del peroxisoma, la vitamina A atenúa la respuesta inflamatoria excesiva asociada con la malaria (47).

Los expertos del IVACG estimaron el riesgo relativo de incidencia de malaria entre los niños de 0-4 años de edad con deficiencia de vitamina A, con base en el efecto protector de los suplementos de retinol, observado en el estudio de Shankar en Papúa Nueva Guinea (RR = 0,70, IC95% 0,57-0,87) y teniendo en

cuenta, que 55% de los niños en la línea de base de ese estudio, tenían retinol sérico por debajo de 20 µg/dL (<0,70mmol/l). Los expertos en mención calcularon el riesgo relativo ajustado derivado en RR=1,78 (IC95% 1,43-2,19) para los niños no suplementados. De igual manera, estos expertos estimaron que el riesgo de morir por malaria debido a la deficiencia de esta vitamina sería al menos igual al riesgo de enfermar (39).

Recientemente apareció una publicación que revela el efecto benéfico de la administración de suplementos de vitamina A combinados con zinc. Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en 148 niños de 6 a 72 meses de Burkina Faso, en el cual un grupo recibió una dosis única de 200.000 UI de vitamina A al iniciar el estudio, más 10 mg de zinc elemental por seis días a la semana y el otro grupo recibió un placebo. Después de seis meses de seguimiento, los niños que recibieron los suplementos tuvieron mayor reducción de la prevalencia de malaria (34%), en comparación con el grupo con placebo (4%) ($p < 0,001$). Igualmente, el grupo con suplementos presentó 30% menos casos nuevos de la enfermedad, 28% menos episodios de fiebre y fue mayor el tiempo transcurrido, entre el inicio del estudio y la presencia del primer episodio de malaria (48). Es bien conocido que la vitamina A se almacena en el hígado, por lo que una dosis de 200.000 UI de vitamina A satura los depósitos de los niños preescolares y provee los requerimientos diarios aproximadamente por cinco meses; llama la atención que los efectos benéficos de la intervención en Burkina Faso fueron similares a los encontrados en Papúa Nueva Guinea, aunque es difícil establecer si los resultados se debieron a la vitamina A, al zinc o a un efecto sinérgico entre los dos, puesto que en el estudio no se incluyeron grupos adicionales que recibieran únicamente zinc o vitamina A.

En Papúa Nueva Guinea, según el último reporte de la OMS, la ceguera nocturna afecta a 0,5% de

la población preescolar y puesto que este síntoma aparece cuando ya se han agotado los depósitos hepáticos, posiblemente un número considerable de niños esté en riesgo de agotar sus reservas de la vitamina y presentar signos y síntomas de la deficiencia. Sin embargo, el retinol sérico no constituye un buen indicador de deficiencia subclínica de la vitamina solo por reducir su concentración cuando hay inflamación y posiblemente el riesgo de contraer y morir por malaria atribuible a la deficiencia subclínica de retinol en los niños, haya sido sobreestimado por los expertos del IVACG.

Deficiencia de zinc: el zinc es indispensable en diversos procesos biológicos básicos relacionados con la expresión de genes, el crecimiento y la diferenciación celular (49); su deficiencia deprime el sistema inmune, ocasiona retardo del crecimiento (24,50), atrofia del timo, linfopenia, deterioro de la función de los linfocitos B, reducción de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos, disminución de las concentraciones de interferón y del número de linfocitos T ayudadores CD4+ (51). Las alteraciones en la inmunidad celular y humoral asociadas con la deficiencia de zinc, podrían incrementar la susceptibilidad a la malaria por *P. falciparum* (52), como lo reveló un estudio de Shankar referenciado por Caulfield (53), en el que la deficiencia moderada de zinc aumentó en 40% la mortalidad por malaria en roedores infectados con *P. yoelii*.

El grupo internacional consultor de zinc, conocido con la sigla IZiNCG por su nombre en inglés, propuso como biomarcador del estado nutricional de este mineral, la ingestión dietética del mismo ajustada según la biodisponibilidad de las fuentes alimentarias en cada país; con este método se estimó que 31% de la población mundial tenía deficiencia de zinc, con prevalencias más altas en las zonas del mundo donde la malaria es endémica (54). Los expertos del proyecto CRA revisaron los estudios publicados en

la literatura entre 1966 y 2001 sobre suplementos de zinc en zonas palúdicas, en donde la prevalencia de deficiencia de este mineral es alta y encontraron tres ensayos clínicos controlados (53), uno de ellos realizado en Papúa Nueva Guinea por Shankar y colaboradores, en el que los niños recibieron 10 mg de zinc por seis días semanales durante 46 semanas (52), otro en Gambia desarrollado por Bates y su grupo, en el que los niños recibieron 70 mg de zinc dos veces por semana durante 15 meses (55) y finalmente, otro realizado por Muller y colaboradores en Burkina Faso, en el cual los niños recibieron un suplemento de 12,5 mg diarios de sulfato de zinc por seis días a la semana durante seis meses o un placebo (56). En el estudio en Papúa Nueva Guinea, Shankar y colaboradores (2000) encontraron 38% (IC95% 3-60%) de reducción en las consultas al centro de salud por ataques de malaria, confirmados por gota gruesa. En Ghana, Bates y colaboradores (1993) también encontraron aproximadamente un tercio de reducción de ataques agudos, aunque la diferencia con el grupo placebo no fue estadísticamente significativa ($p=0,09$), por lo que los autores llegaron a la conclusión de que la deficiencia de zinc no afectaba la incidencia de malaria. Sin embargo, Shankar y su grupo (2000) obtuvieron los datos del estudio de Gambia e hicieron un análisis combinado con los de Papúa Nueva Guinea, lo que reveló que el grupo con zinc redujo en 36% (IC95% 9-55%) el número de visitas al centro de salud por ataques clínicos de malaria.

El otro estudio analizado por los expertos del CRA fue el de Muller realizado en 685 niños del noroeste de Burkina Faso, área holoendémica de malaria, en el cual los casos agudos fueron diagnosticados mediante visitas domiciliarias diarias; no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con zinc y el grupo con placebo en la incidencia de malaria, ni en la temperatura corporal, ni tampoco en la parasitemia (56).

Los expertos del proyecto CRA de la OMS consideraron que la detección de malaria mediante vigilancia epidemiológica con visitas diarias a la comunidad detectaba tempranamente los casos y probablemente estos no eran tan graves como aquellos en que los sujetos consultaban al centro de salud, razón por la cual desestimaron los resultados de este estudio. Con el análisis combinado de los datos del estudio de Ghana y el de Papúa Nueva Guinea los expertos estimaron que el RR estimado de consultar al centro de salud por episodios de malaria en los niños deficientes en zinc fue 1,56 (IC95% 1,29-1,89), calculado mediante la inversa de la razón de disparidad del efecto protector de los suplementos de este mineral (20). Con base en la prevalencia mundial de inadecuada ingestión de zinc y el RR estimado, el grupo IZiNCG calculó que la deficiencia de zinc en niños de 0-4 años de edad puede ser responsable de aproximadamente 20% de los ataques clínicos de malaria que requieren consultar a un centro de salud y 193.000 muertes por esta misma causa cada año (53).

En el estudio de Shankar en Papúa Nueva Guinea (52), 71% de los niños tenían malaria al iniciar la intervención, de los cuales 56% fueron producidos por *P. falciparum*, 39% por *P. vivax* y 5% por *P. malariae* y un aspecto que llama la atención es que los beneficios de los suplementos de zinc en la reducción de consultas por malaria, se observaron en los casos producidos por *P. falciparum*, pero no en los de *P. vivax*. Este aspecto es importante porque la especie *P. vivax* es responsable de 85% de los casos que se observan en el Urabá Antioqueño (2,5). Este hallazgo fue apoyado por los resultados de un estudio en niños del Amazonas peruano, en el cual los suplementos de zinc solos no tuvieron ningún efecto sobre la morbilidad por malaria producida por *P. vivax*; sin embargo, cuando el zinc se administró conjuntamente con un suplemento de hierro, tuvo efecto protector contra la malaria por *P. vivax* en los

menores de cinco años, pero no tuvo ningún efecto sobre los niños mayores (57).

Otro estudio sobre el efecto protector contra malaria de la administración combinada de suplementos de vitamina A y de zinc es el de Zeba en niños menores de seis años de Burkina Faso, comentado anteriormente en la sección de deficiencia de vitamina A y malaria. Como se mencionó, una dosis de 200.000 UI de vitamina A que se almacena y suministra los requerimientos diarios aproximadamente por cinco meses, más 10 mg de zinc elemental por seis días a la semana durante seis meses, redujeron la prevalencia de malaria por *P. falciparum* en 34%, el número de casos nuevos en 30% y en 28% los episodios de fiebre; igualmente retardaron la aparición del primer episodio de malaria (48). Sin embargo, debido a que la intervención consistió en la administración combinada de suplementos de zinc y vitamina A, sin incluir grupos que recibieran uno solo de estos nutrientes, no es posible determinar si los resultados son atribuibles exclusivamente a los suplementos de zinc. El efecto de estos suplementos sobre la prevención de malaria, parecen estar influenciados por la especie de *Plasmodium*, la gravedad de los episodios, la edad de los niños, la dosis administrada y la combinación con suplementos de otros micronutrientes.

El grupo IZiNCG en una publicación reciente (58), afirmó que aún no hay pruebas suficientes que permitan establecer conclusiones definitivas sobre el efecto de los suplementos de zinc en el riesgo de paludismo, aunque la información disponible sugiere que el zinc puede reducir la incidencia de la malaria, especialmente en lo que respecta a los casos más graves que demandan asistencia médica. El mismo grupo también publicó, que ninguno de los estudios sobre suplementos de zinc ha mostrado resultados perjudiciales sobre la salud, ni interferencias con el estado nutricional del hierro y el cobre y que, por el contrario existe suficiente

evidencia que apoya la necesidad de desarrollar programas de intervención para mejorar el estado nutricional del zinc, reducir la morbi-mortalidad infantil y favorecer el crecimiento (58).

Deficiencia de hierro: la anemia se relaciona con bajo desempeño intelectual, menor capacidad física de trabajo, baja productividad, menor desarrollo económico y social, pobre desarrollo neurológico de los niños y aumento en la prevalencia de infecciones; también se ha asociado con alta mortalidad infantil. La prevalencia de anemia en una población se utiliza como indicador de la deficiencia de hierro, aunque ésta también puede deberse a la deficiencia de otros nutrientes como el folato y las vitaminas B6, B12 y A (9).

El paludismo causa anemia por diversos mecanismos todavía no entendidos completamente, aunque se sabe que produce hemólisis de los glóbulos rojos tanto parasitados como no parasitados (30); entre 49 y 66% de los menores de cinco años habitantes de zonas palúdicas padecen de anemia (59) y las formas graves en niños con malaria se asocian con alta mortalidad (9). Para estimar la prevalencia de anemia debida a la deficiencia de hierro, se mide el cambio en la concentración de hemoglobina o reducción de la anemia, después de la administración de suplementos de hierro, la reducción de la anemia fue de 51%, en el ensayo clínico de suplementos de hierro en regiones endémica para malaria (60) y en niños lactantes de Tanzania, estos suplementos redujeron en 30% la prevalencia de anemia grave, aunque la disminución obtenida con la quimioprofilaxis de la malaria fue mucho mayor (60%) (61). Otros estudios revisados por los expertos del grupo consultor de anemias, conocido con la sigla INACG por su nombre en inglés, muestran que los suplementos poblacionales de hierro aumentaron los valores de hemoglobina en 1,2 g/dL (IC 95% 1,2-1,3) y disminuyeron en 50% el riesgo de anemia grave (IC 95% 45-54%) (59).

A pesar de los resultados positivos de los suplementos de hierro en la reducción de la anemia en algunos estudios, hay otros en animales y humanos que señalan efectos adversos de tales suplementos en zonas palúdicas (62), lo que llevó a que los expertos del INACG hicieran un meta-análisis con los resultados de 12 estudios clínicos controlados publicados antes de 1999; los expertos en mención encontraron que el suplemento de hierro incrementó en 17% la prevalencia de malaria (RR 1,17; IC 95% 1,08-1,25); en 9% (RR 1,09; IC 95% 0,92-1,30; 8 estudios) el riesgo de un ataque agudo y en 12% la esplenomegalia (RR 1,12; IC 95% 0,99-1,26; 6 estudios), aunque los aumentos no fueron estadísticamente significativos (60). Aún así, los expertos continuaron aplicando la recomendación de la OMS y la UNICEF de indicar suplementos poblacionales de hierro en zonas palúdicas (60), por considerar insuficiente la evidencia sobre los posibles riesgos y apoyados en los resultados de un estudio en menores de cinco años de Zanzíbar, en quienes la administración de dosis bajas de hierro (10 mg/día) por 12 meses, no afectaron la morbilidad por malaria, ni la parasitemia por *P. falciparum* (63).

Solamente hasta el año 2006, en Francia, la OMS decidió suspender la recomendación de la OMS/UNICEF sobre la administración de suplementos poblacionales de hierro y ácido fólico, independientes o combinados, en zonas palúdicas (64), al conocer los resultados de un estudio aleatorio con control de placebo en niños de 1-3 años de la isla de Pemba en Zanzíbar, quienes recibieron una de las siguientes intervenciones, hierro (12,5 mg/día) y ácido fólico (50 µg/día) (n=7950); hierro, ácido fólico y zinc (10 mg/día) (n=8120) o placebo (n=8006); además todos los niños recibían cada seis meses una dosis de vitamina A según edad así: 200.000 UI los de un año y 100.000 UI para los menores de un año. Después de cerca de un año de seguimiento se evaluó la mortalidad por todas las causas y la admisión al hospital. A los grupos que recibieron hierro

y ácido fólico, solos o con zinc, se les suspendió la intervención antes de finalizar el estudio porque se incrementó la mortalidad en 12% (IC 95% 2-23) y la probabilidad de ser hospitalizado en 11% (IC 95% 1-23%). De igual forma, el riesgo de complicaciones en quienes desarrollaron malaria fue mayor en los grupos que recibieron hierro y ácido fólico solos o con zinc, el riesgo relativo de malaria cerebral en estos dos grupos fue 1,22 (IC 95% 1,02-1,46) (65). Esta fue la prueba irrefutable del riesgo del uso rutinario de suplementos poblacionales de hierro y ácido fólico en niños preescolares en poblaciones endémicas para malaria por *P. falciparum* y otras infecciones.

Sin embargo, en las poblaciones donde predomina la malaria por *P. vivax* el efecto de los suplementos poblacionales de hierro varía según la edad y si se administran solos o combinados con zinc, así lo reveló el estudio de Richard en el Amazonas peruano, mencionado anteriormente (57). En los menores de cinco años, el suplemento de hierro no afectó la prevalencia de malaria, incluso cuando se combinó con zinc, redujo en 70% la incidencia de ataques agudos RR= 0,30 (IC 95% 0,12-0,80), en cambio en los niños mayores de cinco años, el suplemento de hierro administrado solo incrementó en 77% la incidencia de malaria (RR=1,76; IC 95%:1,14-2,70); pero ese efecto se perdió cuando se combinó con zinc (57). La confirmación de estos resultados sería de gran importancia en las zonas palúdicas antioqueñas endémicas para malaria por *P. vivax*, sin embargo, ante los riesgos potenciales, cualquier intervención con hierro en estas zonas requiere de un monitoreo médico muy estricto.

Inseguridad alimentaria en el hogar

Aunque la IA en el hogar no se haya estudiado directamente buscando asociación con la prevalencia y gravedad de la malaria, es bien conocido que los países más pobres del mundo, donde imperan el

hambre y la desnutrición, son las zonas palúdicas que presentan los mayores índices parasitarios anuales (66).

La IA afecta el consumo de alimentos y finalmente el estado nutricional y el bienestar físico, por ello la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) utiliza la prevalencia de desnutrición de un país para definir la magnitud de la IA del mismo. Igualmente, la DPC en los niños se asocia con la IA en el hogar, bien sea estimada mediante la disponibilidad de alimentos en la familia o la percepción de hambre en las mismas (67). En los hogares de las zonas rurales de Bangladesh se asoció la IA en el hogar con el estado nutricional de los niños (68), lo mismo se encontró en Sudáfrica e incluso, está documentado en niños colombianos no palúdicos, entre quienes se observó que los pertenecientes a familias que se percibieron con IA, tuvieron tres veces más probabilidades de tener peso bajo, en comparación con los niños de familias que se percibieron con seguridad alimentaria (69).

Con la escala de seguridad alimentaria se ha documentado que las zonas palúdicas tienen alta prevalencia de IA, como lo revela la encuesta nacional del consumo de alimentos de 1999 en Sudáfrica, donde uno de cada dos hogares experimentó hambre (52%), 23% se encontraban en riesgo de hambre y únicamente uno de cada cuatro (25%) presentó seguridad alimentaria (68). Igual sucede con un estudio en la isla de Ambae (Vanuatu) donde 80% de los hogares sufrían de IA y 33% reportaron IA con hambre (70) la que, aunque en menor magnitud, también se ha observado en las regiones palúdicas de Antioquia, donde 10% de los hogares del Bajo Cauca y 3% de los de Urabá manifestaron tenerla (17,18). Debido a que la realimentación después de época de hambrunas en zonas palúdicas se acompañó de exacerbación de los casos de malaria, se creyó que el hambre y la desnutrición podrían proteger del desarrollo de esta enfermedad; sin

embargo, las investigaciones sobre desnutrición infantil, que es uno de los resultados del hambre, han demostrado que ésta es un factor que aumenta las probabilidades de desarrollar malaria y mayor gravedad de la misma, por lo cual se deduce que la inseguridad alimentaria en el hogar podría ser un factor de riesgo para malaria, no obstante se requieren más estudios sobre este tópico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las investigaciones revisadas sugieren que la DPC favorece el desarrollo de malaria a la vez que ésta lleva a la desnutrición, sin embargo puesto que la DPC coexiste con múltiples deficiencias de micronutrientes, es difícil separar el efecto de la deficiencia de energía sobre la malaria, del que tienen las deficiencias de micronutrientes.

La reducción de la incidencia de malaria con la administración de suplementos poblacionales de vitamina A en las dosis recomendadas por la OMS, en zonas endémicas para malaria por *P. falciparum* y con deficiencia de vitamina A, diagnosticada por la presencia de ceguera nocturna, sugieren que dicha deficiencia es un factor de riesgo para malaria, aunque el RR de sufrir la enfermedad atribuible a dicha deficiencia, calculado por los expertos del proyecto CRA, fue sobreestimado porque usaron como indicador de deficiencia los valores séricos de retinol, que disminuyen durante la fase aguda. No se dispone de información de estudios poblacionales sobre suplementos de vitamina A en áreas endémicas para malaria por *P. vivax*. Cabe resaltar que no están descritos efectos perjudiciales cuando se usan las dosis recomendadas por la OMS lo cual sugiere que podrían usarse los suplementos poblacionales en los niños de zonas palúdicas, ante los posibles

efectos benéficos frente a la malaria y los efectos comprobados de la reducción de la mortalidad general en los niños.

Aunque las investigaciones sobre los suplementos de zinc en la prevención de la malaria no son concluyentes, se sabe que a las dosis usadas en los estudios, que son cercanas al requerimiento diario, no han mostrado efectos adversos sobre la salud, por el contrario existe suficiente evidencia de estudios no revisados en este artículo, sobre los efectos benéficos para la salud infantil.

Los suplementos poblacionales de hierro y ácido fólico en zonas endémicas para malaria por *P. falciparum* no están indicados. En casos graves de anemia, éstos se deben administrar con supervisión médica y acompañados de quimioprevención de la malaria. Los resultados del efecto de los suplementos masivos de hierro en niños que habitan zonas donde predomina la malaria por *P. vivax* son escasos, al parecer el efecto está influenciado por la edad y si se acompaña o no de zinc. Se requieren más estudios para aclarar cómo se afecta el resultado del suplemento de hierro, según la edad de los niños, la especie de *Plasmodium* que predomina en la zona y la prevalencia de malaria.

La malaria y la IA priman en lugares que comparten condiciones de pobreza y desnutrición; lo que puede aumentar la vulnerabilidad para que un individuo con IA en el hogar, desmejore su estado nutricional e incrementa el riesgo de enfermar de malaria. Por último, la morbi-mortalidad por malaria no solo es consecuencia de factores ambientales y geográficos, puesto que otros factores como los nutricionales (la IA, el hambre, la DPC y la deficiencia de micronutrientes) pueden condicionar al individuo para presentar mayor riesgo de contraer malaria.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana y al Centro de Investigaciones de la Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia, entes financiadores

de la investigación "Comparación entre seguridad alimentaria y nutricional en el hogar, ingesta dietética, condiciones sociodemográficas y estado nutricional de niños y niñas, con y sin malaria del corregimiento El Tres, Turbo, Antioquia, zona endémica de malaria"; de la cual forma parte esta revisión.

Referencias

1. WHO. World malaria report [libro en Internet]. Geneva; 2008. [Citado octubre de 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/wmr2008/malaria2008.pdf>.
2. Carmona Fonseca J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la respuesta terapéutica antimalárica. Parte 2. *Iatreia*. 2004;17:34-53.
3. Carmona Fonseca J. Malaria, desnutrición y parasitosis intestinal en los niños colombianos: interrelaciones. *Iatreia*. 2004;17:354-69.
4. Antioquia. Dirección Seccional de Salud. Eventos de interés en salud pública, Antioquia. Medellín; 2006 [Citado mayo de 2008]. Disponible en: http://www.dssa.gov.co/download/archivoseventos_2007/EnotificacionSPVer20062.xls.
5. Uscátegui RM, Correa AM. Estado nutricional de niños palúdicos residentes en El Bagre y Turbo Antioquia, Colombia, 2004-2005. *Biomedica*. 2007;27:559-70.
6. Blair Trujillo S, Álvarez Sánchez G, Villa Restrepo A, Carmona Fonseca J, Ríos Osorio L. Estado nutricional y niveles de inmunoglobulinas y citoquinas en niños con malaria. *An Pediatr*. 2003;58:418-24.
7. Correa A, Guzmán V, Carmona J, Blair S, Morales D. Alimentación y malaria: una aproximación biosocial a las regiones del Rio Valle y Bahía Solano en el departamento del Chocó, Colombia, en 2001. *Invest Educ Enferm*. 2002;10:1-29.
8. ICBF, Profamilia, Instituto Nacional de Salud, Universidad de Antioquia, OPS. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia (ENSIN). Bogotá; 2005. p. 445.
9. WHO. Iron deficiency anaemia, assessment, prevention, and control a guide for programme managers. Geneva; 2001; p.10. WHO/NHD/01.3 I.
10. Blair S, Álvarez G, Campuzano G. Relación entre anemia y malaria en una población rural de Colombia. *Medicina y Laboratorio*. 1998;8:699-700.
11. Carmona J, Uscátegui RM, Correa AM. Malaria vivax en niños: aspectos clínicos y respuesta a la cloroquina. *Colomb Med* 2008;39:364-77.
12. Blair S, Carmona J, Correa AM. Malaria en niños: relaciones entre nutrición e inmunidad. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 2002;11:5-14.
13. Carmona J, Correa AM, Uscátegui R. Relación entre vitamina A y alteraciones mucocutáneas y pilosas en niños de zonas palúdicas. *Iatreia*. 2008;21:21-32.
14. Tanumihardjo SA. Assessing vitamin A status: past, present and future. *J Nutr*. 2004;134:290S-3S.
15. Guzmán V, Correa AM, Carmona Fonseca J, Blair S. Seguridad alimentaria y nutricional en un espacio de riesgo para la malaria. *Arch Latinoam Nutr*. 2003;53:227-37.

Malaria, desnutrición en niños e inseguridad alimentaria...

16. Álvarez MC, Estrada A, Montoya EC, Melgar-Quiñonez H. Validación de escala de la seguridad alimentaria doméstica en Antioquia, Colombia. *Salud Pública Mex.* 2006;48:474-81.
17. Álvarez MC, Benjumea MV, Roldán P, Maya M, Montoya EC. Perfil alimentario y nutricional de los hogares de la los hogares de la región del Bajo Cauca antioqueño. Medellín: Dirección Seccional de Salud, Escuela de Nutrición y Dietética Universidad de Antioquia; 2005; p.126-32.
18. Álvarez MC, Benjumea MV, Roldán P, Maya M, Montoya EC. Perfil alimentario y nutricional de los hogares de la los hogares de la región del Urabá antioqueño. Medellín: Dirección Seccional de Salud, Universidad de Antioquia. Escuela de Nutrición y Dietética; 2005; p. 133-8.
19. Álvarez MC, Benjumea MV, Roldán P, Maya M, Montoya EC. Perfil alimentario y nutricional de los hogares de la los hogares: análisis comparativo de algunos indicadores de las regiones de Antioquia. Medellín: Gobernación de Antioquia, Dirección Seccional de Salud, Universidad de Antioquia, Escuela de Nutrición y Dietética; 2005; p. 151-210.
20. Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:193-8.
21. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1987;66:464S-77S.
22. Genton B, Al-Yaman F, Ginny M, 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.
23. Murray MJ, Murray AB, Murray NJ, Murray MB. Diet and cerebral malaria: the effect of famine and refeeding. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:57-61.
24. Caulfield LE, Richard SA, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71:55-63.
25. Snow RW, Byass P, Shenton FC, Greenwood BM. The relationship between anthropometric measurements and measurements of iron status and susceptibility to malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991;85:584-9.
26. Williams TN, Maitland K, Phelps L. Plasmodium vivax: a cause of malnutrition in young children. *QJM* 1997;90:751-7.
27. Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Chemtai AK, Marsh K, Williams TN. Malaria and nutritional status in children living on the coast of Kenya. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1604-10.
28. Friedman JF, Kurtis JD, Mtalib R, Opollo M, Lanar DE, Duffy PE. Malaria is related to decreased nutritional status among male adolescents and adults in the setting of intense perennial transmission. *J Infect Dis.* 2003;188:449-57.
29. Hung LQ, de Vries PJ, Giao PT. Nutritional status following malaria control in a Vietnamese ethnic minority commune. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:891-9.
30. Sullivan DJ, Krishna S. *Malaria: Drugs, disease and post-genomic biology*; Berlin: Springer-Verlag; 2005; p. 447.
31. Pelletier DL, Frongillo EA, Jr., Schroeder DG, Habicht JP. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull World Health Organ.* 1995;73:443-8.
32. Pelletier DL, Olson CM, Frongillo EA. Inseguridad alimentaria, hambre y desnutrición. En: conocimientos actuales sobre nutrición. 8 ed. Washington: ILSE, OPS; 2003; p.726-75.
33. Rodgers A, Ezzati M, Vander S, Lopez AD, Lin RB, Murray CJ. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease Study. *PLoS Med.* 2004;1:e27. [Citado marzo de 2007] Disponible en: http://medicine.plosjournals.org/archive/15491676/1/1/pdf/10.1371_journal.pmed.0010027-L.pdf. 2004:e27.
34. Fishman SM, Caulfield LE, de Onis M. Childhood and maternal underweight. In: Comparative quantification of health risks: the global and regional burden of disease due to 25 selected major risk factors. Cambridge: WHO, Harvard University Press; 2004; p. 41-148.

35. Friedman JF, Kwena AM, Mirel LB. Malaria and nutritional status among pre-school children: results from cross-sectional surveys in western Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:698-704.
36. WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. [libro en Internet] Geneva; 2009 [Citado enero de 2009] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf.
37. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685-98.
38. Villamor E, Fawzi WW. Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in children. *J Infect Dis.* 2000;182(Suppl 1):S122-33.
39. Rice AL, Black RE. Vitamin A deficiency. In: *Comparative quantification of health risks: the global and regional burden of disease due to 25 selected major risk factors.* Cambridge: WHO, Harvard University Press; 2004.
40. Hautvast JL, Tolboom JJ, West CE, Kafwembe EM, Sauerwein RW, van Staveren WA. Malaria is associated with reduced serum retinol levels in rural Zambian children. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68:384-8.
41. Filteau SM, Willumsen JF, Sullivan K, Simmank K, Gamble M. Use of the retinol-binding protein: transthyretin ratio for assessment of vitamin A status during the acute-phase response. *Br J Nutr.* 2000;83:513-20.
42. Tabone MD, Muanza K, Lyagoubi M. The role of interleukin-6 in vitamin A deficiency during *Plasmodium falciparum* malaria and possible consequences for vitamin A supplementation. *Immunology.* 1992;75:553-4.
43. Thurnham DI, McCabe GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet.* 2003;362:2052-8.
44. Binka FN, Ross DA, Morris SS, et al. Vitamin A supplementation and childhood malaria in northern Ghana. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:853-9.
45. Shankar AH. Vitamin A and malaria. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:842-3.
46. Shankar AH, Genton B, Semba RD. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:203-9.
47. Serghides L, Kain KC. Mechanism of protection induced by vitamin A in *falciparum* malaria. *Lancet.* 2002;359:1404-6.
48. Zeba AN, Sorgho H, Rouamba N. Major reduction of malaria morbidity with combined vitamin A and zinc supplementation in young children in Burkina Faso: a randomized double blind trial. *Nutr J.* 2008;7:7.
49. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* 2000;130:1500S-8S.
50. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis.* 2000;182(Suppl 1):S37-53.
51. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:447S-63S.
52. Shankar AH, Genton B, Baisor M. The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:663-9.
53. Caulfield LE, Black RE. Zinc deficiency. In: *Comparative quantification of health risks: the global and regional burden of disease due to 25 selected major risk factors.* Cambridge: WHO, Harvard University Press; 2004.
54. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* 2004;25:S99-203.
55. Bates CJ, Evans PH, Dardenne M. A trial of zinc supplementation in young rural Gambian children. *Br J Nutr.* 1993;69:243-55.
56. Muller O, Becher H, van Zweeden AB. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in west African children: randomised double blind placebo controlled trial. *Br Med J.* 2001;322:1567-721.

Malaria, desnutrición en niños e inseguridad alimentaria...

57. Richard SA, Zavaleta N, Caulfield LE, Black RE, Witzig RS, Shankar AH. Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:126-32.
58. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull.* 2009;30:S12-40.
59. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. In: Comparative quantification of health risks: the global and regional burden of disease due to 25 selected major risk factors. Cambridge: WHO, Harvard University Press; 2004; p.163-210.
60. International Nutritional Anemia Consultative Group [INACG]. Safety of iron supplementation programs in malaria-endemic regions. Washington: International Life Sciences Institute; 1999; p. 6.
61. Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, et al. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet.* 1997;350:844-50.
62. Oppenheimer S. Comments on background papers related to iron, folic acid, malaria and other infections. *Food Nutr Bull.* 2007;28:S550-9.
63. Mebrahtu T, Stoltzfus RJ, Chwaya HM. Low-dose daily iron supplementation for 12 months does not increase the prevalence of malarial infection or density of parasites in young Zanzibari children. *J Nutr.* 2004;134:3037-41.
64. Allen L, Black RE, Brandes N. Conclusions and recommendations of a WHO expert consultation meeting on iron supplementation for infants and young children in malaria endemic areas. *Med Trop.* 2008;68:182-8.
65. Sazawal S, Black RE, Ramsan M. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367:133-43.
66. OPS/OMS. Promoviendo la salud en las Américas. Estrategias de cooperación técnica a favor de la seguridad alimentaria y nutricional en Guatemala. Washington; 2004 [citado octubre de 2008]. Disponible en: <http://www.ops.org.gt/ADS/San/san.htm>.
67. Saha KK, Frongillo EA, Alam DS, Arifeen SE, Persson LA, Rasmussen KM. Household food security is associated with infant feeding practices in rural Bangladesh. *J Nutr.* 2008;138:1383-90.
68. Labadarios D, Steyn NP, Maunder E. The National Food Consumption Survey (NFCS): South Africa, 1999. *Public Health Nutr.* 2005;8:533-43.
69. Isanaka S, Mora-Plazas M, Lopez-Arana S, Baylin A, Villamar E. Food insecurity is highly prevalent and predicts underweight but not overweight in adults and school children from Bogota, Colombia. *J Nutr.* 2007;137:2747-55.
70. Renzaho AM. Food insecurity, malnutrition and mortality in Maewo and Ambae islands, Vanuatu. *Pac Health Dialog.* 2004;11:12-21.