

Malaria, desnutrición y parasitosis intestinal en los niños colombianos: interrelaciones

JAIME CARMONA-FONSECA¹

RESUMEN

ESTE TRABAJO RESUME DATOS COLOMBIANOS y los hallazgos del Grupo Malaria (Universidad de Antioquia) sobre las relaciones entre malaria, desnutrición y funcionamiento inmunitario, trabajos realizados en niños (4-11 años) de las poblaciones antioqueñas de Turbo, El Bagre y Zaragoza. Se hace énfasis en las relaciones malaria, parásitos intestinales y desnutrición (desnutrición crónica, hipovitaminosis A), las cuales se exploran a través de su articulación en el sistema inmunitario. Se formulan recomendaciones para la aplicación clínica (individual) y epidemiológica (colectiva) con respecto a la formulación de suplemento de vitamina A y antihelmínticos de amplio espectro.

En Turbo y en El Bagre y Zaragoza: 1) la frecuencia de malaria registra índices parasitarios anuales de 39 (Turbo) y 156 casos por cada mil sujetos expuestos (El Bagre-Zaragoza) en 1996-2000; 2) el riesgo de desnutrición crónica (índice talla/edad) es de 63% en los niños de 3-11 años; 3) se encontró anemia en el 26% de los palúdicos y 17% de los no palúdicos; 4) el 65% de los niños con malaria y el 35% de aquellos sin malaria mostraron valores de retinol bajos (<0,3 µg/mL); 5) se hallaron niveles anormalmente bajos de apoproteína A-1, tanto en los niños sin malaria como, sobre todo, en los que sí la tenían; 6) el 96% de los niños (4-9 años) con malaria mostraron títulos de interleuquina 10 (IL10) muy altos con relación a lo normal y estadísticamente superiores a los exhibidos por los niños sin malaria;

.....
¹ Profesor titular, Grupo Malaria, Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia)
Teléfono: 231 47 63. jalmeccarmonaf@hotmail.com

Fecha de recepción: 19 de abril de 2004
Fecha de aceptación: 13 de octubre de 2004

7) los títulos de IgE total y específica anti-Plasmodium estuvieron anormalmente altos en los niños de ambos municipios e igual sucedió con los niveles de FNT- α ; 8) en estudiantes y docentes de enfermería, aparentemente sanos, con edades de 18-44 años, hallamos parásitos intestinales en el 97% y parásitos intestinales patógenos en el 42%. En menores de 5 años de Turbo hay parásitos intestinales patógenos en un 30-35% de los niños, con predominio de *G. lamblia* (20%); 9) el estrés oxidativo se ha encontrado en los pacientes adultos de Turbo con malaria no complicada, ya sea vivax o falciparum, sin diferencia por especie.

PALABRAS CLAVE

COLOMBIA

DESNUTRICIÓN

MALARIA

PARÁSITOS INTESTINALES

VITAMINA A

INTRODUCCIÓN

ESTE TRABAJO DESCRIBE LA FRECUENCIA de la malaria, la desnutrición y las parasitosis intestinales en Colombia y en los municipios antioqueños de Turbo —en la zona de Urabá— y de El Bagre y Zaragoza —en el Bajo Cauca—. Se resumen nuestras investigaciones en niños sobre las relaciones entre inmunidad, malaria y estado nutricional, las cuales se articulan con trabajos de otros autores, incluyendo los que implican a los parásitos intestinales. Se hace énfasis en las relaciones malaria, parásitos intestinales y desnutrición (desnutrición crónica, hipovitaminosis A), las cuales se exploran a través de su articulación en el sistema inmunitario.

El conocimiento sobre las relaciones dinámicas entre desnutrición-infección-inmunidad es abundante pero insuficiente y, sobre todo, fragmentado. No obstante lo anterior, hay información clara y precisa sobre varios asuntos relacionados con la tríada en mención, información que permite formular propuestas de intervenciones cuyos efectos pueden ser verificados y medidos para modificar la situación. Se presentan, entonces, las orientaciones de algunos proyectos de investigación del Grupo Malaria de la Universidad de Antioquia frente al tema abordado en el trabajo y se hacen algunas sugerencias de orden práctico para la aplicación clínica y epidemiológica.

La tríada desnutrición, parasitosis intestinal y malaria

La tríada desnutrición-infección-alteración inmunitaria constituye un proceso que ejerce su influencia perjudicial en millones de personas, en especial habitantes de los países dependientes (mal llamados pobres, en desarrollo o tercermundistas) (1,2). Hay muchas pruebas de que la desnutrición y la infección ocurren juntas e interactúan en una misma población humana (1,3-5). También la malaria y las parasitosis intestinales usualmente conviven en las mismas comunidades afectadas por la desnutrición, como en Colombia (6-11).

La infección lleva a la desnutrición y esta conduce a la infección (12-15), pero es real que con alta frecuencia ambas coexisten y se determinan mutuamente. La desnutrición altera la función inmune y esta alteración, a su vez, aumenta la susceptibilidad a la infección (1,3-5,16).

Se han enfatizado los efectos de los nemátodos intestinales sobre el estado nutricional (12,14, 17-19), mostrando cómo producen desnutrición, y también se ha revisado el efecto de la desnutrición sobre los nemátodos gastrointestinales (1).

La interacción desnutrición-infección

Los mecanismos inmunológicos que subyacen en la interacción desnutrición-infección involucran las células Th-1 (inmunidad mediada por células contra infecciones intracelulares) y Th-2 (inmunidad por anticuerpos contra agentes extracelulares); cada clase de respuesta inmune produce un patrón dominante de citoquinas y efectores inmunes (inmunoglobulinas, interferones, factor de necrosis tumoral, entre otros) (1). La respuesta inmune en el paludismo y en las nematodosis es compleja e insuficientemente comprendida; predomina una respuesta inmunitaria Th2 cuando no está complicada la enfermedad, pero es Th1 en los estados complicados (11). La malaria induce un aumento en la producción de IgE y se sugiere que juega un papel importante en la patogénesis (20,21). Los helmintos modulan o evaden las defensas del hospedero, creando una interacción dinámica entre el sistema inmune humano y la población de parásitos (22-24). En las nematodosis experimentales la inmunidad funcional contra estos parásitos incluye citoquinas y efectores sistémicos Th-2 y, con raras excepciones, la IL-4 es necesaria para la respuesta celular Th-2 (1). Los eosinófilos tienen un papel en matar los estadios larvarios infectantes, pero no las formas adultas, de la mayoría de los helmintos parásitos (25-27). Las pruebas actuales muestran que el sistema inmune, durante las infecciones en hospederos desnutridos (proteínas, energía, vitamina A, zinc), se caracteriza por la declinación de varios efectores Th-2 (IgE, IgG específica antiparásito y eosinófilos) (1).

La interacción desnutrición-vitamina A-malaria

La vitamina A (vitA) y los compuestos con actividad de retinol modulan una amplia diversidad de procesos biológicos y participan en la diferenciación de células del sistema inmune tisular (28). En los humanos con malaria se encuentran niveles sanguíneos muy bajos de vitA (10,29-31), la cual

juega un papel importante en la prevención y el desenlace de las enfermedades infecciosas en humanos (32), incluida la malaria (33,34). El CD36 es el principal receptor que media la fagocitosis no opsónica del eritrocito parasitado por parte de los macrófagos (35) y el ácido 9-cis-retinoico, un metabolito de la vitA, causa estimulación de la expresión de CD36 y aumento de la fagocitosis de eritrocitos infectados por *P. falciparum* (36). El suplemento de vitA potencia la resistencia a la malaria (33,34). Los micronutrientes como las vitaminas A y E y el zinc pueden mejorar la morbilidad mediante la inmunomodulación y la alteración del estrés oxidativo (37), estrés que hemos hallado en los pacientes con malaria vivax o *falciparum* no complicada (38).

Los argumentos a favor de la influencia de la vitamina A en la malaria

Shankar (39) publicó en 2000 una revisión crítica de la relación entre el estado nutricional y la malaria; entre sus conclusiones figura que la desnutrición proteico-calórica está asociada con mayores morbilidad y mortalidad por malaria en los seres humanos. También concluye que el suplemento de vitA o zinc reduce sustancialmente los ataques clínicos de malaria, mientras que el suplemento de hierro quizás puede agravar levemente ciertos índices malariométricos (como la hipertrofia del bazo y la densidad de parásitos) y mejorar significativamente el estado hematológico.

Otros trabajos muestran:

- a) Estudios transversales en escolares y adultos: relación inversa entre los niveles plasmáticos de vitA y la parasitemia por *P. falciparum* (29,40-43); algunas de esas asociaciones (29,42,43) pudieron deberse a la respuesta de fase aguda y no a la vitA (34,39).

- b) Estudio longitudinal en niños de Tanzania: asociación positiva entre el bajo nivel basal de vitA y la parasitemia (44); se ha objetado que en este trabajo pudo actuar la edad como variable de confusión (34).
- c) Estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en Papua Nueva Guinea, 1995-1996, en niños de 6-60 meses: la administración de vitA produjo una reducción del 30% (intervalo de confianza 95%: 14 a 43%) en la incidencia de episodios de malaria falciparum ($p=0,0013$), pero no hubo diferencia significativa en la disminución del 36% de la media geométrica de la parasitemia ($p= 0,093$) ni en la disminución del 11% en la frecuencia de esplenomegalia ($p= 0,075$), ni en la frecuencia de anemia. Los niños de 12-36 meses fueron los más beneficiados (39).
- d) Estudio hospitalario con asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo, en 687 niños de 6-60 meses, admitidos al hospital por neumonía, en Dar es Salam, Tanzania, de 1993 a 1997; un grupo recibió 200.000 UI de vitA (60 mg de retinol como palmitato de retinil) y el otro recibió placebo; se administró una dosis los días 1 y 2 de la hospitalización y a los 4 y 8 meses después de salir del hospital; cada mes y durante 12 meses se evaluó a los niños: el suplemento de vitA mejoró el crecimiento lineal (longitud o estatura) de los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, aumentó el peso corporal de los niños con malaria y disminuyó el riesgo de baja talla para la edad de los niños con diarrea crónica (45).

Los argumentos contrarios a la influencia de la vitamina A en la malaria

Dos estudios en Ghana (1989-1990), con asignación aleatoria, doble ciego y controlados con placebo, evaluaron los efectos del suplemento con

alta dosis de vitA cada 4 meses sobre la mortalidad y la morbilidad en niños (21.906 y 1.455 sujetos, respectivamente). El estudio de mortalidad se hizo durante 2 años, con evaluaciones cada 4 meses; el estudio de morbilidad se hizo durante 1 año, con visitas semanales. Entre los grupos con y sin suplemento de vitA no hubo diferencia en la mortalidad (según autopsia verbal*) ni en la incidencia de episodios febriles basada en el informe de síntomas; tampoco hubo diferencias en la parasitemia, la densidad de parásitos en niños con gota gruesa positiva, ni en la proporción de enfermedad malárica. Tampoco hubo correlación entre el retinol plasmático al inicio del estudio y la posterior parasitemia malárica en los niños del grupo placebo ($r= 0,01$) (46).

Refutación de los argumentos contrarios al papel de la vitamina A en la malaria

Shankar ha señalado que es posible que los anteriores resultados se deban a los tamaños muestrales y a los métodos para detectar el efecto (mortalidad según autopsia verbal*; incidencia de episodios febriles según el informe de síntomas), pues estos métodos son indicadores imprecisos de malaria; además, un índice más confiable de malaria, como "probable enfermedad malárica" (basada en una temperatura corporal mayor de 37,5 °C y densidad parasitaria igual o mayor de $4.0 \times 10^9/L$) fue calculado en grupos de 991 y 272 niños en los estudios de mortalidad y morbilidad, respectivamente, que parecen muy pequeños para el fin buscado, lo cual deja considerablemente debilitadas las principales conclusiones que los autores sacan de este estudio. Shankar señala, además, varias fallas metodológicas, entre ellas la de que pudo haberse subestimado el efecto del suplemento por problemas con la definición de "probable enfermedad malárica", pues no es claro

* Investigación de la(s) causa(s) de la muerte, mediante un cuestionario respondido por quienes asistieron al paciente durante los días que precedieron al deceso.

qué tanto se aproxima ella a la malaria verdadera; señala en especial que no hubo vigilancia longitudinal de la morbilidad malárica confirmada con examen sanguíneo (gota gruesa, extendido) (33). Según nuestra interpretación, los autores del trabajo criticado aceptan, en general, los argumentos de Shankar.

Las interacciones entre agentes infecciosos: el caso Plasmodium-helminthos intestinales

Las interacciones heterólogas agonistas (a veces, además, sinérgicas) y antagonistas entre agentes infecciosos varían en magnitud desde reducir/aumentar el crecimiento y la fecundidad hasta bloquear/aumentar el establecimiento y la expulsión de ellos (47). Las coinfecciones son comunes en la naturaleza y ahora es posible explicar muchas de las interacciones en términos de los efectos parasitarios sobre el sistema inmune (48). La selección de las más exitosas respuestas inmunes contra la malaria ha ocurrido en poblaciones concomitantemente infectadas con parásitos intestinales y los modelos animales indican que tales coinfecciones con helmintos y protozoos generan en el hospedero un rango de interacciones sinérgicas y antagónicas; hallazgos recientes indican que interacciones similares tienen lugar entre helmintos, *P. falciparum* y humanos (49). Los estudios sobre las interacciones de *Plasmodium* y protozoos intestinales en humanos son más escasos; hay algunos informes en modelos animales (50).

Desde hace muchos decenios se conoce la coexistencia de parásitos intestinales y *Plasmodium*, junto con la desnutrición, pero apenas en los últimos tres a cinco años han aparecido varios e importantes escritos que informan sobre relaciones entre helmintos intestinales y malaria. Las infecciones por helmintos intestinales, en particular *Ascaris lumbricoides*, aumentan el riesgo de desarrollar infección malárica pero reducen el de hacer malaria cerebral; también la infección por

Necator americanus y la desnutrición protegen de la malaria cerebral. La frecuencia de helmintiasis es mayor en las personas que tienen en la sangre gametocitos de *Plasmodium*. Hay menos hemoglobina y más reticulocitos en los pacientes con helmintiasis (49,51-58). Las infecciones por helmintos intestinales aumentan el riesgo de desarrollar malaria *falciparum* y el riesgo crece proporcionalmente con el número de especies de helmintos que parasitan a las personas (56). La frecuencia de helmintiasis es mayor en las personas con gametocitos de *Plasmodium* que en aquellas sin estas formas sexuales. Hay correlación positiva entre las razones de apuestas (odds ratio) de tener gametocitos y el número diferente de especies de helmintos, pero tal tendencia lineal desaparece al controlar por la concentración de hemoglobina. Las helmintiasis previas a la malaria aumentan la intensidad de la anemia y por tanto el riesgo de desarrollar gametocitos e influir en la transmisión de la malaria (54).

La tríada desnutrición, malaria, parasitosis intestinal en Colombia

En Colombia el diagnóstico actual sobre la presencia y el comportamiento de la tríada desnutrición-infección-inmunidad alterada puede resumirse en estos términos:

- a) La malaria ha tenido tendencia creciente durante más de 50 años y, entre 1960 y 1998, la incidencia anual, representada por el índice parasitario anual (IPA: casos/1.000 habitantes expuestos), pasó progresivamente de 93.43 a 348.14 por mil (6,8,59,60).
- b) Los parásitos intestinales están en 43% de los niños de 12 a 59 meses, incluyendo *A. lumbricoides* (3.5%), *Trichuris trichiura* (2.4%), *Giardia lamblia* (21.2%), *E. histolytica* (3,4%) (7). En La Hormiga (Putumayo), en 237 niños de 2 a 16 años, de los niveles 1 y 2 del Sisbén (sistema de identificación de beneficiarios de los subsidios del estado), mediante cuatro

coprológicos seriados se halló una frecuencia de parásitos patógenos de 81% en los 26 preescolares, de 86% en los 152 escolares y de 85% en los 59 adolescentes (61,62). En una muestra representativa de la población de niños y adolescentes estudiantes (6-18 años) en establecimientos públicos y privados de Medellín, en 1997-1998, el 25% era del estrato socioeconómico bajo o "pobre" del Sisbén, el 64% del medio y el 11% del alto. Entre esos estudiantes, 51% presentaron parásitos intestinales patógenos; los más frecuentes fueron *Ascaris lumbricoides* (5.3%), *Trichuris trichiura* (8.9%), *Giardia lamblia* (11.6%) y *Entamoeba histolytica* (9.8%) (9). A pesar de ser el estrato medio el predominante en Medellín, estos estudiantes tienen más parasitosis que el promedio colombiano (43%) (7), pero estos últimos niños son preescolares (< 5 años) y su frecuencia parasitaria es la mitad de la hallada en La Hormiga.

- c) La desnutrición global (índice peso/edad inferior a 2 desviaciones estándar con respecto a la mediana) afecta al 7% de los menores de 5 años; la desnutrición crónica (índice de talla para la edad inferior a 2 desviaciones estándar con respecto a la mediana) afecta al 14% (63). La magnitud del hambre se mide por el déficit medio de energía dietética de las personas subnutridas (kilocalorías/persona/día: cuanto mayor es la cifra, mayor es la magnitud del hambre) y Colombia mostró, en 1996-1998, un déficit medio de 220 kcal/persona/día, comparada con 460 de Haití y 140 de Argentina (64).
- d) La anemia nutricional afecta al 23% y la deficiencia de hierro (según la ferritina) al 58% de los menores de 5 años (7).
- e) El 14% de los niños menores de 5 años tienen deficiencia de vitA con nivel menor de 2 µg/mL y 48% tiene menos de 3 µg/mL (7).

La tríada desnutrición, malaria, parasitosis intestinal en Turbo y El Bagre-Zaragoza

En Turbo, El Bagre y Zaragoza hemos encontrado esta situación:

- 1) La malaria registra IPA de 39 (Turbo) y 156 por mil (El Bagre-Zaragoza) en 1996-2000 (60).
- 2) El riesgo de desnutrición crónica (índice talla/edad) en El Bagre es de 63% en niños de 4-9 años (10) y 42% en los de 3-11 años (11); en Turbo es 63% en niños de 3-11 años (11).
- 3) En El Bagre, en 250 niños y adultos con malaria y 146 sin ella, se encontró anemia en 26% de los maláricos (40% por *P. vivax*, 60% por *P. falciparum*) y en 17% de los no maláricos; entre los maláricos, la anemia afectó al 25% de los mayores de 15 años y al 30% de los menores de esa edad (65).
- 4) En El Bagre, el 65% de los niños con malaria y el 35% de aquellos sin la enfermedad mostraron valores de retinol bajos (<0,3 µg/mL); también se hallaron niveles anormalmente bajos de transferrina en ambos grupos (con y sin malaria) (32% vs 27%), prealbúmina (92% vs 81%) y zinc (24% vs 8%) (10).
- 5) En El Bagre y en Turbo se hallaron niveles anormalmente bajos de apoproteína A-1, tanto en los niños sin malaria como, sobre todo, con ella (10,66).
- 6) En El Bagre, el 96% de los niños (4-9 años) con malaria mostraron títulos de interleuquina 10 (IL10) muy altos con relación a lo normal y estadísticamente superiores a los exhibidos por los niños sin malaria (10,67), lo cual fue ratificado en otro estudio de niños con malaria (4-11 años) tanto en Turbo como en El Bagre-Zaragoza (11).

- 7) Los títulos de IgE total y específica anti-Plasmodium estuvieron anormalmente altos en los niños de ambas zonas (Turbo y El Bagre-Zaragoza): el 84% y el 32% mostraron cifras elevadas de IgE total y específica, respectivamente, e igual sucedió con los niveles de FNT- α , elevados en 72% de los niños (11).
- 8) En los estudios anteriores no se ha evaluado la presencia de parásitos intestinales, pero en un estudio realizado en Turbo, en estudiantes y docentes de enfermería, aparentemente sanos, con edades entre 18 y 44 años, hallamos parásitos intestinales en el 97% y parásitos intestinales patógenos en el 42% (datos sin publicar). En menores de 5 años de Turbo, el Programa de Atención Integral de Enfermedades Prevalentes en la Infancia (AIEPI) ha encontrado parásitos intestinales patógenos en un 30-35% de los niños, con predominio de *G. lamblia* (20%) (comunicación personal del coordinador AIEPI, doctor Carlos Bernal P., marzo 2003).
- 9) El estrés oxidativo se ha encontrado en los pacientes adultos de Turbo con malaria no complicada, ya sea vivax o falciparum, sin diferencia por especie (38).

El corregimiento El Valle, municipio de Bahía Solano, Chocó, es una zona endémica de malaria, situada en la cuenca del río Valle, y allí encontramos que las familias agricultoras padecen alta deficiencia de proteína animal, de alimentos ricos en carotenos y de elementos provitamina A y hierro de adecuada biodisponibilidad, junto con una alta frecuencia de desnutrición crónica (31% en menores de 6 años); el 29% de las familias tienen seguridad alimentaria inadecuada y el 26% padece inseguridad alimentaria crónica (68).

Cómo intervenir la tríada desnutrición-infección-inmunidad

Hay tres tipos posibles de intervenciones para afrontar directamente la tríada desnutrición-infección-inmunidad: mejorar el estado nutricional, prevenir o tratar la infección y mejorar la inmunocompetencia (1). Debido a las mutuas interrelaciones entre nutrición, infección e inmunidad, no es indiferente hacer una de tales intervenciones en forma independiente de las otras ni debe ser igual cualquier orden de intervención; por eso surge la pregunta de qué hacer primero, o si hacerlo simultáneamente. Así, por ejemplo, es claro que la eficacia de los medicamentos antiparasitarios intestinales es influenciada por el estado nutricional, que afecta la absorción y el metabolismo de las drogas en el hospedero y, en consecuencia, influye en la captación del medicamento por el parásito. Se pensaría que, entonces, la intervención nutricional debería preceder al tratamiento antiparasitario intestinal pero, a la vez, las infecciones parasitarias pueden reducir la absorción de nutrientes, por lo que parecería más adecuado tratar primero la parasitosis y luego hacer la intervención nutricional.

La respuesta terapéutica antimalárica

La respuesta terapéutica antimalárica (RTA) involucra procesos o características asociados al parásito, al hospedero y al tratamiento medicamentoso mismo, así como a las interrelaciones entre estos tres. Los estados inmune y nutricional, a la vez, reflejan complejas interacciones biológicas y sociales entre el hospedero y su ambiente natural y social (47,48,68-92). La RTA contra *P. falciparum*, evaluada en varios lugares colombianos, muestra un progresivo aumento de los fracasos terapéuticos con cloroquina (60) (que debe retirarse del esquema de tratamiento para malaria falciparum) (93,95), con sulfadoxina-pirimetamina (que no debe seguir usándose sola, sino combinada con amodiaquina) (93,95), con amodiaquina (que

debe usarse únicamente combinada con sulfadoxina-pirimetamina) (93,95); de otra lado, la respuesta de *P. vivax* a cloroquina continúa siendo muy buena (96).

Los antimaláricos tienen diferente capacidad para eliminar las formas sexuales (gametocitos) de *Plasmodium*, responsables de la transmisión (81). Nosotros hemos encontrado gametocitos en el 8% y el 25% de los pacientes de Zaragoza y Turbo, respectivamente, en el momento del diagnóstico de la malaria, y el porcentaje va creciendo en el tiempo, de manera tal que sólo el 5% de los pacientes no presentaron gametocitos en ningún día de seguimiento por 21 días (97).

Las soluciones colectivas a la deficiencia de vitamina A

En el presente, hay un consenso general sobre los beneficios de dar suplemento de vitA, por vía oral y en forma periódica y relativamente prolongada, para reducir la morbilidad y la mortalidad por varias enfermedades infecciosas, incluida la malaria.

Además de las alternativas del suplemento universal o dirigido a grupos especiales y de la fortificación (adición) a alimentos como el azúcar (como sucede en El Salvador, Guatemala, Honduras) (98), se han estudiado los beneficios a largo plazo de la intervención con vitA basada en alimentos, específicamente con intervención educativa sobre nutrición y horticultura; se halló que el programa produjo mejoras duraderas en el conocimiento y las prácticas dietéticas (99).

Un estudio comunitario en Colombia, con un grupo intervenido y otro de control, tuvo como objetivo describir los cambios en el estado nutricional, la velocidad de crecimiento y la salud de niños de 2 a 7 años que tienen intervención nutricional en hogares de madres comunitarias del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), y son

alimentados con las dietas tradicionales de la zona y la minuta del ICBF para hogares infantiles, más la introducción de alimentos obtenidos mediante el cultivo en huertas comunitarias, comparados con niños de la misma edad que son alimentados con la dieta tradicional en guarderías de madres comunitarias y que no reciben la intervención de las huertas. La investigación se hizo en dos veredas de María la baja (Bolívar, Colombia), en 1997-1999 (100). Seis meses después de iniciada la intervención el promedio de porcentaje de aumento de peso tanto en las niñas como en los niños fue mayor en el grupo sometido a la intervención ($p=0,03$ en las niñas y $p=0,004$ en los niños). Fue significativo observar la diferencia en la velocidad de crecimiento entre las niñas y los niños de ambos grupos ($p=0,004$ en niñas y $0,0004$ en los niños). También se observaron diferencias en el promedio de cambio en el puntaje Z del índice talla para la edad (indicador de desnutrición crónica). La conclusión del estudio apunta a describir cómo las propuestas de trabajo comunitario con capacitación y participación de la mujer del campo pueden producir efectos positivos en el estado nutricional de los niños participantes y constituir formas de autogestión y progreso para la mujer del área rural que adquiere poder social para satisfacer en forma sinérgica las necesidades de subsistencia, participación, recreación, protección, entendimiento, identidad y libertad.

Los programas de desparasitación intestinal masiva

Se estima que en el mundo hay 3.500 millones de personas infectadas por parásitos intestinales, de las cuales 450 millones están enfermas (101). En los países dependientes la prevalencia de parasitosis intestinales es superior al promedio mundial de 56% (3.500/6.200 millones). Las infecciones por helmintos intestinales se comportan de manera tal que muchos hospederos humanos albergan pocos parásitos y unos pocos humanos albergan muchos parásitos (102).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve programas y campañas de suministro de antihelmínticos de amplio espectro en forma masiva en las zonas endémicas (toda una población o grupos grandes de ella), tendientes a reducir la prevalencia y la morbilidad que los parásitos intestinales ocasionan (103,104), como la deficiencia de hierro y la anemia, de las que la uncinariasis es una reconocida causa principal (103). La prevalencia e intensidad de las infecciones por uncinarias muestran un incremento más lento en relación con la edad, que aquellas causadas por *Ascaris* y *Trichuris* (103). “La OMS recomienda tratamiento masivo con antihelmínticos de amplio espectro (como mebendazol) en áreas donde la prevalencia de infecciones por geohelminetos (como las uncinarias) excede el 50% de la población en edad escolar. Más recientemente, hemos recomendado tratamiento con una sola dosis de mebendazol a niños desnutridos y anémicos entre 2 y 5 años, en áreas de alta transmisión de uncinarias y *Trichuris*” (103; las notas entre paréntesis son del autor).

De otra parte, desde 1990, varios proyectos han mejorado las perspectivas para implantar programas de control de la morbilidad por nemátodos transmitidos por el suelo, con base en el tratamiento regular con antihelmínticos de las poblaciones en áreas endémicas, reducir la intensidad de la infección y luego sostener esa reducción a niveles por debajo de los asociados a morbilidad (104).

Se ha demostrado que, para ser epidemiológica y clínicamente efectivo, el tratamiento antihelmíntico tiene que ser masivo y repetido (periódico), es decir a toda la población expuesta, y no reducido al tratamiento selectivo de los individuos que presentan estos parásitos (105-110).

El acceso a los servicios de salud y las reformas neoliberales de ellos

Este trasfondo debe completarse con lo referente a los sistemas de servicios de salud y la población a la que se supone deben servir. En Colombia, la cobertura del sistema general de seguridad social en salud es apenas de 50-54% (111-112), como antes de 1993, cuando se entregó al capital privado la explotación del servicio sanitario (ley 100 de 1993). En estas condiciones, es imperativo que, cuando se logre captar un paciente con malaria, sobre todo si es un niño o una mujer gestante, se aproveche esa ocasión para ejercer sobre la persona todas las acciones benéficas que puedan aplicarse, como los tratamientos antimalárico y antiparasitario y el suministro de suplementos vitamínicos y similares, pues lo más probable es que ese paciente, hoy en Colombia, esté afectado por la tríada de desnutrición, malaria y parásitos intestinales.

Como solución de fondo, urge una modificación estructural radical al sistema de salud colombiano, que recupere el papel del estado en la garantía efectiva de los derechos sanitarios personales y ambientales (113), de forma tal que se cumpla el precepto de la Constitución, de que el nuestro es un estado social de derecho, pues a duras penas es de normas (¡que las tiene por cargas!), pero nada de social, con sentido colectivo, participativo y democrático.

¿Qué estamos haciendo?

Hemos resumido muchos de los hallazgos de las investigaciones del Grupo Malaria de la Universidad relacionadas con la tríada malaria-desnutrición-alteración inmune. La información anterior sirvió para proponer un estudio de intervención que tiene como objetivo general evaluar, en niños con malaria, los efectos sobre el estado de salud, sobre la respuesta terapéutica antimalárica y sobre la modificación del riesgo postratamiento de

transmisión de la malaria producida por la intervención terapéutica múltiple y simultánea antimalárica, antiparasitaria y con suplemento oral de vitA, comparada con otras opciones (sólo antimaláricos; antimaláricos más antiparasitarios; antimaláricos más vitA). Un proyecto similar buscará evaluar los efectos sobre la incidencia y gravedad de la malaria derivados del suministro de suplemento periódico de vitA, y de la desparasitación helmíntica intestinal. Se espera que los datos obtenidos y su interpretación, articulados a las políticas sanitarias del país, permitan ofrecer mejor y mayor atención sanitaria a los niños colombianos de las regiones donde la desnutrición, la malaria y las parasitosis intestinales se yerguen como el patrimonio vergonzoso que nuestra sociedad les da a los niños de tales lugares.

Recomendaciones clinicoepidemiológicas

Desde la perspectiva epidemiológica, es pertinente anotar que las autoridades e instituciones sanitarias están en mora de poner en práctica los programas (entendidos como actividades planificadas y coordinadas, estables y con objetivos y procedimientos predefinidos) de desparasitación masiva y de suplemento con vitA. Como se anotó antes, el 14% de los niños menores de 5 años tienen deficiencia de vitA con nivel menor de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 48% tienen menos de 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (7), pero las cifras en las zonas endémicas de la tríada desnutrición, malaria y parasitosis intestinales son alarmantes, como ya se informó: en El Bagre, el 65% de los niños con malaria y el 35% de aquellos sin malaria mostraron valores de retinol bajos ($<0,3 \mu\text{g}/\text{mL}$) (10); por otra parte, hay una alta frecuencia de parásitos intestinales en los niños y jóvenes, inclusive en las grandes ciudades (7,9,61,62).

En el campo clínico, son absolutamente claras y sólidas las bases para recomendar que los médicos den suplemento de vitA y antihelmínticos intestinales a sus pacientes, en especial niños y

adolescentes, cuando los encuentren con uno de los tres problemas (malaria, parásitos intestinales, desnutrición), pues la coexistencia de los otros se considera obvia y los beneficios del tratamiento simultáneo de todos ellos parecen fuera de discusión. La vitA se recomienda en cápsulas, en dosis de 50.000 unidades internacionales para los menores de 6 meses, de 100.000 para los de 6-12 meses y de 200.000 para los mayores de 12 meses (113).

SUMMARY

INTERRELATIONS BETWEEN MALARIA, MALNUTRITION AND INTESTINAL PARASITISM IN COLOMBIAN CHILDREN

This paper reviews Colombian data as well as Grupo Malaria (Universidad de Antioquia) findings on the relationship between malaria, malnutrition and immune response, observed in children (4-11 year old) of Turbo, El Bagre and Zaragoza. These results and interpretations articulate with other studies about such relationships, including intestinal parasites. Emphasis is made on the association of malaria, intestinal parasites and malnutrition (chronic malnutrition, vitamin A deficit), that is explored through its articulation with the immune system. Clinical application (individual) and epidemiological (collective) recommendations are formulated towards vitamin A supplementation and use of wide spectrum antihelmintic therapy. In Turbo and El Bagre-Zaragoza: 1) malaria frequency during 1996-2000 registered annual parasite indexes of 39 (Turbo) and 156 (El Bagre-Zaragoza); 2) chronic malnutrition risk (height/age index) was 63% in children aged 3-11; 3) anemia was observed in 26% of malaric children and in 17% of the non-malaric ones; 4) retinol was low ($<0,3 \mu\text{g}/\text{ml}$) in 65% of children with malaria and in 35% of children without malaria; 5) apoprotein A-1 values were abnormally low in non-

malaric children but they were lower in malaric children; 6) interleukin 10 levels were significantly higher in 96% of the malaric children (4-9 year old) when compared to non-malaric children and to normal values; 7) total and specific anti-Plasmodium IgE and TNF- α were abnormally high in children of both municipalities; 8) among healthy teachers and nursing students aged 18-44, intestinal parasites were observed in 97%, while intestinal pathogenic parasites were detected in 42%. In 5 year old children of Turbo presence of pathogenic intestinal parasites was detected in 30-35%, with predominance of *G. lamblia* (20%); 9) oxidative stress was increased in adult, non-complicated, malaria patients from Turbo in cases of vivax or falciparum malaria.

KEYWORDS

COLOMBIA

INTESTINAL PARASITES

MALARIA

MALNUTRITION

VITAMIN A

BIBLIOGRAFÍA

1. KOSKI KG, SCOTT ME. Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 297-321.
2. TORO G, CASTRO L. Patología del hambre: sus efectos sobre el sistema nervioso. Situación nutricional de América Latina. *Acta Neurol Colom* 2001; 17: 178-208.
3. CHANDRA RK. Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1: 688-691
4. CHANDRA RK. Nutrition and the immune system. *Proc Nutr Soc* 1993; 52: 77-84.
5. CHANDRA RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14.304-14.307.
6. CORREDOR A. Antecedentes y perspectivas de la malaria (en Colombia). En: Situación de la salud en Colombia. Memorias del Primer curso. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Instituto de Salud en el Trópico, Organización Panamericana de la Salud, 1995: 66-69.
7. CASTRO L, NICHOLLS S. Deficiencia de hierro, vitamina A y prevalencia de parasitismo intestinal en la población infantil y anemia nutricional en mujeres en edad fértil, Colombia, 1995-1996. Bogotá: Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Salud, 1998.
8. PADILLA JC, PIÑEROS JG. Epidemiología de la malaria en Colombia 1950-2000. Bogotá: mimeografiado, 2001.
9. BOTERO J, CASTAÑO A, MONTOYA MN, HURTADO M, OCAMPO NE, AGUDELO GM, et al. Anemia por deficiencia de hierro y su asociación con los parásitos intestinales en escolares y adolescentes matriculados en instituciones oficiales y privadas de Medellín, 1997-1998. *Acta Med Col* 2002; 27: 7-14.
10. BLAIR S, CARMONA J, CORREA A. Malaria en niños: relaciones entre nutrición e inmunidad. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 11: 5-14.
11. BLAIR S, ÁLVAREZ G, VILLA A, CARMONA-FONSECA J, RÍOS L. Estado nutricional y niveles de inmunoglobulinas y citoquinas en niños con malaria. *Anales de Pediatría (Barcelona, España)* 2003; 58: 418-424.
12. STEPHENSON LS. The impact of helminth infections on human nutrition. London: Taylor and Francis; 1987.
13. SOLOMONS NW, SCOTT ME. Nutritional status of host populations influences parasitic infections. In: Scott ME, Smith G, eds. Parasitic and Infectious Diseases. Epidemiology and Ecology. San Diego: Academic Press, 1994: 101-114.
14. VAN HOUTERT MFJ, SYKES AR. Implications of nutrition for the ability of ruminants to withstand gastrointestinal nematode infections. *Int J Parasitol* 1996; 26: 1.151-1.168.
15. SCRIMSHAW NS, SAN GIOVANNI JP. Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (Suppl): 464-477.

16. SCRIMSHAW NS, TAYLOR CE, GORDON JE. Interactions nutrition and infection. Geneva: World Health Organization, 1968.
17. LUNN PG, NORTHROP CA, WAINERIGHT M. Hypoalbuminemia in energy-malnourished rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis* (Nematoda). *J Nutr* 1988; 118: 121-127.
18. LUNN PG, NORTHROP-CLEWES CA. The impact of gastrointestinal parasites on protein-energy malnutrition in man. *Proc Nutr Soc* 1993; 52: 101-111.
19. SOLOMONS NW. Pathways to the impairment of human nutritional status by gastrointestinal pathogens. *Parasitology* 1993; 107 (Suppl): 19-35.
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, TROYE-BLOMBERG M. Malaria blood-stage infection and its control by the immune system. *Folia Biol (Praha)* 2000; 46: 210-218.
22. MAIZELS RM, BUNDY DA, SELKIRK ME, SMITH DF, ANDERSON RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. *Nature* 1993; 365 (6449): 797-805.
23. WILSON RA. Immunity and immunoregulation in helminth infections. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 538-547.
24. RIFFKIN M, SEOW HF, KACKSON D, BROWN L, WOOD P. Defence against the immune barrage: helminth survival strategies. *Immunol Cell Biol* 1996; 74: 564-574.
25. MEEUSEN EN, BALIC A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today* 2000; 16: 95-101.
26. BELL RG. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol* 1996; 74: 337-345.
27. FERREIRA MB, DA SILVA SL, CARLOS AG. Atopy and helminths. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 10-12.
28. SANCHEZ-ÁLVAREZ VM. Vitamina A, inmunocompetencia e infección. *Rev Cubana Nutr* 2001; 15: 121-129.
29. THURNHAM DI, SINGKAMANI R. The acute phase response and vitamin A status in malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 194-199.
30. DAS BS, THURNHAM DI, DAS DB. Plasma α -tocopherol, retinol and carotenoids in children with falciparum malaria. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 94-100.
31. ROSALES FJ, TOPPING JD, SMITH JE, SHAMKAR H, ROSS AC. Relation of serum retinol to acute phase proteins and malarial morbidity in Papua New Guinea children. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1.582-1.588.
32. SEMBA RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev* 1998; 56: S38-48.
33. SHANKAR AH. Vitamin A and malaria. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 842-843.
34. SHANKAR AH, GENTON B, SEMBA RD, AVIZOR M, PAINO J, TAMJA S, et al. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9174): 203-209.
35. SERGHIDES L, KAIN KC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-retinoid X receptor agonists increase CD36-dependent phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes and decrease malaria-induced TNF-alpha secretion by monocytes/macrophages. *J Immunol* 2001; 166: 6.742-6.748.
36. SERGHIDES L, KAIN KC. Mechanism of protection induced by vitamin A in falciparum malaria. *Lancet* 2002; 359 (9315): 1.404-1.406.
37. NUSSENBLATT V, SEMBA RD. Micronutrient malnutrition and the pathogenesis of malarial anemia. *Acta Tropica* 2002; 82: 321-337.
38. PABÓN A, CARMONA F, BURGOS LC, BLAIR S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *Clin Biochem* 2003; 36: 71-78.
39. SHANKAR AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. Review. *J Infect Dis* 2000; 182 (Suppl 1): S37-53.
40. GALAN P, SAMBA C, LUZEAU R, AMEDEE-MANESME O. Vitamin A deficiency in pre-school age Congolese children during malarial attacks. Part 2: Impact of parasitic disease on vitamin A status. *Int J Vitam Nutr Res* 1990; 60: 224-228.
41. TABONE MD, MUANZA K, LYAGOUBI M, JARDEL C, PIED S, AMEDEE-MANESME O, et al. The role of interleukin-6 in vitamin A deficiency during *Plasmodium falciparum* ma-

laria and possible consequences for vitamin A supplementation. *Immunology* 1992; 75: 553-554.

42. FILTEAU SM, MORRIS SS, ABBOTT RA, TOMKINS AM, KIRKWOOD BR, ARTHUR P, et al. Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 192-197.
43. FRIIS H, MWANIKI D, OMONDI B, MUNIU E, MAGNUSSEN P, GEISSLER W, et al. Serum retinol concentrations and *Schistosoma mansoni*, intestinal helminths, and malarial parasitemia: a cross-sectional study in Kenyan preschool and primary school children. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 665-671.
44. STURCHLER D, TANNER M, HANCK A, BETSCHART B, GAUTSCHI K, WEISS N, et al. A longitudinal study on relations of retinol with parasitic infections and the immune response in children of Kikawwila village, Tanzania. *Acta Trop* 1987; 44: 213-227.
45. VILLAMOR E, MBISE R, SPIEGELMAN D, HERTZMARK E, FATAKI M, PETERSON KE, et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics* 2002; 109: E6.
46. BINKA FN, ROSS DA, MORRIS SS, KIRKWOOD BR, ARTHUR P, DOLLIMORE N, et al. Vitamin A supplementation and childhood malaria in northern Ghana. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 853-859. Comentario de AH. Shankar en: *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 842-843.
47. CHRISTENSEN NO, NANSEN P, FAGBEMI BO, MONRAD J. Heterologous antagonistic and synergistic infections between helminths and between helminths and protozoans in concurrent experimental infections of mammalian hosts. *Parasitol Res* 1987; 73: 387-410.
48. COX FE. Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology* 2001; 122 Suppl: S23-38.
49. NACHER M. Worms and malaria: noisy nuisances and silent benefits. *Parasite Immunol* 2002 ; 24: 391-393.
50. BRETT SJ, COX FE. Interactions between the intestinal flagellates *Giardia muris* and *Spironucleus muris* and the blood parasites *Babesia microti*, *Plasmodium yoelli* and *Plasmodium berghei* in mice. *Parasitology* 1982; 85 (part 1): 101-110.
51. NACHER M, GAY F, SINGHASIVANON P, KRUDSOOD T, TREEPRASERTSUK S, MAZIER D, et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with protection from cerebral malaria. *Parasite Immunol* 2000; 22: 107-113.
52. NACHER M, SINGHASIVANON P, TRAORE B, DEJVORAKUL S, PHUMRATANAPRAPIN W, LOOAREESUWAN S, et al. Short report: Hookworm infection is associated with decreased body temperature during mild *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 136-137.
53. NACHER N, SINGHASIVANON P, GAY F, PHUMRATANAPRAPIN W, SILACHAMROON U, Looareesuwan S. Association of helminth infection with decreased reticulocyte counts and hemoglobin concentration in Thai *falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 335-337.
54. NACHER M, SINGHASIVANON P, SILACHAMROON U, TREEPRASERTSU S, KRUDSOOD S, GAY F, et al. Association of helminth infections with increased gametocyte carriage during mild *falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 644-647.
55. Nacher M, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S, Vannaphan S, Traore B, Looareesuwan S. Intestinal helminths and malnutrition are independently associated with protection from cerebral malaria in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96: 5-13.
56. NACHER M, SINGHASIVANON P, YIMSAMRAN S, MANIBUNYONG W, THANYAVANICH N, WUTHISEN R, et al. Intestinal helminth infections are associated with increased incidence of *Plasmodium falciparum* malaria. Thailand. *J Parasitol* 2002; 88: 55-58.
57. NACHER M, SINGHASIVANON P, TRAORE B, VANNAPHAN S, GAY F, CHINDANOND D, et al. Helminth infections are associated with protection from cerebral malaria and increased nitrogen derivatives concentrations in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 304-309.
58. EGWUNYENGA AO, AJAYI JA, NMORSI OP, DUHLINSKA-POPOVA DD. *Plasmodium*/intestinal helminth coinfections among pregnant Nigerian women. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 1.055-1.059.
59. CARMONA-FONSECA J. La malaria en Colombia, Antioquia y las zonas de Urabá y Bajo Cauca: panorama para interpretar la respuesta terapéutica antimalárica. Parte 1. *Iatreia* 2003; 16: 299-318.
60. 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.

61. ORDÓÑEZ LE, ANGULO ES. Parasitismo intestinal en el valle del Guamuez y San Miguel, Putumayo, Colombia. *Medicina & Laboratorio (Medellín)* 2000; 9: 565-574.
62. ORDÓÑEZ LE, ANGULO ES. Desnutrición y su relación con el parasitismo intestinal en niños de una población de la Amazonia colombiana. *Biomédica* 2002; 22: 486-498.
63. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Perfiles nutricionales por países. Colombia. FAO: Roma, 2001. www.fao.org. Consultada el 2 marzo 2004.
64. GTI-SICIAV (Grupo de Trabajo Interinstitucional del Sistema de Información y Cartografía sobre la Inseguridad Alimentaria y la Vulnerabilidad del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo PNUD). El estado de la inseguridad alimentaria en el mundo. 2000. Ginebra: PNUD-Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO).
65. BLAIR S, ÁLVAREZ G, CAMPUZANO G. Relación entre anemia y malaria en una población rural de Colombia. *Boletín Dir Malaria Sanear Amb (Venezuela)* 1997; 37: 7-13.
66. BLAIR S, TORO F, CORREA AM, DÍAZ A, ZABALETA J, CARMONA J. Niveles séricos elevados de interleuquina 10 en pacientes con malaria aguda. *Acta Med Col* 1999; 24: 15-18.
67. HESS FI, IANNUZZI A, LEAFASIA J, COWDREY D, NOTHDURFT HD, VON SONNENBURG F, et al. Risk factors of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Trop* 1996; 61: 293-306.
68. CORREA AM, GUZMÁN V, CARMONA-FONSECA J, BLAIR S, MORALES DM. Alimentación y malaria: una aproximación biosocial. *Invest Educ Enfermería* 2002; 20: 30-47.
69. BASCO LK, TAHAR R, RINGWALD P. Molecular basis of in vivo resistance to sulfadoxine-pyrimethamine in African adult patients infected with *Plasmodium falciparum* malaria parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1.811-1.814.
70. BASCO LK, RINGWALD P. Analysis of the key pfcr1 point mutation and in vitro and in vivo response to chloroquine in Yaounde, Cameroon. *J Infect Dis* 2001; 183: 1.828-1.831.
71. GUSTAFSSON LL, WALKER O, ALVAN G, BEERMAN B, ESTEVEZ F, GLEISNER L, et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 471-479.
72. GUZMÁN V, CORREA A, CARMONA-FONSECA J, BLAIR S. Seguridad alimentaria y nutricional en un espacio de riesgo para malaria. *Arch Latinoam Nutrición* 2003; 53: 227-237.
73. HANDUNNETTI SM, GUNewardena DM, PATHIRANA PD, EKAYANAKE K, WEERASINGHE S, MENDIS KN. Features of recrudescence chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections confer a survival advantage on parasites and have implications for disease control. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 563-567.
74. HESS FI, NKURO E, JUDSON L, RODGERS J, NOTHDURFT HD, RIECKMANN KH. Antimalarial drug resistance, malnutrition and socio-economic status. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 721-728.
75. KREMSNER PG, ZOTTER GM, FELDMEIR H, BIENZLE U, JANSEN-ROSSECK R, GRANINGER W, et al. Difference in drug response of *Plasmodium falciparum* within an area of the Amazonian region. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 158-161.
76. MAHMOUD BM, ALI HM, HOMEIDA MMA, BENNETT JL. Significant reduction in chloroquine bioavailability following coadministration with the Sudanese beverages Aradaib, Karkadi and Lemon. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 1.005-1.009.
77. NZILA AM, MBERU EK, SULO J, DAYO H, WINSTANLEY PA, SIBLEY CH, et al. Towards an understanding of the mechanism of pyrimethamine-sulfadoxine resistance in *Plasmodium falciparum*: genotyping of dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthetase of Kenyan parasites. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 991-996.
78. REED MB, SALIBA KJ, CARUANA SR, KIRK K, COWMAN AF. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2000; 403: 906-909.
79. TETT SE, CUTLER DJ, DAY DO, BROWN KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 771-779.
80. TETT SE, CUTLER DJ, DAY DO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. *J Pharmacol Sci* 1992; 81: 155-159.

81. TRACY JW, WEBSTER LT Jr. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10ª ed. McGraw Hill; 2001: 1.080-1.082.
82. TULPULE A, KRISHNASWAMY K. Effect of food on bioavailability of chloroquine. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 271-273.
83. TULPULE A, KRISHNASWAMY K. Effect of rice diet on chloroquine bioavailability. *Drug Nutr Interact* 1983; 2: 83-86.
84. SUCHARIT S, SURATHIN K, TUMRASVIN W, SUCHARIT P. Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* in Thailand: susceptibility of *Anopheles*. *J Med Ass Thailand* 1977; 60: 648-654.
85. WARSAME M, WERNSDORFER WH, PAYNE D, BJORKMAN A. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* in vitro to chloroquine, mefloquine, quinine and sulfadoxine-pyrimethamine in Somalia: relationships between the responses to the different drugs. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 565-569.
86. WELLEMS TE, WALKER-JONAH A, PATON LJ. Genetic mapping of the chloroquine-resistant locus on *Plasmodium falciparum* chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3.382-3.386.
87. WELLEMS TE, PLOWE CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001; 184: 770-776.
88. WERNSDORFER WH. Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Tropica* 1994; 56: 143-156.
89. WILKINSON RN, NOEYPATIMANONDH S, GOULD DJ. Infectivity of *falciparum* malaria patients for *anopheles* mosquitoes before and after chloroquine treatment. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1976; 70: 306-307.
90. WONGSRICHANALAI C, PICKARD AL, WERNSDORFER WH, MESHNICK SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infectious Diseases* 2002; 2: 209-218.
91. WOLDAY D, KIBREAB T, BUKENYA D, HODES R. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* in vivo to chloroquine and pyrimethamine-sulfadoxine in Rwandan patients in a refugee camp in Zaire. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 654-656.
92. WALKER O, ALVAN G, BEERMAN B, GUSTAFSSON LL, LINDSTROM B, SJOOCIST F. The pharmacokinetics of chloroquine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1982; suppl 14: abstract 623.
93. BLAIR S, CARMONA-FONSECA J, CORREA AM, MORALES GE, PELÁEZ C, MORALES R. La resistencia a la cloroquina no está asociada a los niveles de este medicamento en el plasma. *Rev Epidem Antioquia* 2001; 26: 31-41.
94. BLAIR S, LACHARME LL, FONSECA JC, TOBÓN A. Resistencia de *Plasmodium falciparum* a tres fármacos antimaláricos en Turbo (Antioquia, Colombia), 1998. *Rev Panam Salud Pública* 2001; 9: 23-29.
95. BLAIR S, LACHARME L, CARMONA J. Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Zaragoza (Antioquia, Colombia), 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 401-406.
96. ECHEVERRI M, TOBÓN A, ÁLVAREZ G, CARMONA J, BLAIR S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003; 45: 25-30.
97. ARANGO E, ÁLVAREZ T, CARMONA-FONSECA J, BLAIR S. Gametocitemia de *Plasmodium falciparum* en función del tratamiento y la respuesta terapéutica en dos municipios de Antioquia (Colombia). *Biomédica* 2004: aceptado para publicación.
98. MORA JO, GUERI M, MORA OL. Vitamin A deficiency in Latin America and the Caribbean: an overview. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 4:178-186.
99. KIDALA D, GREINER T, GEBRE-MEDHIN M. Five-year follow-up of a food-based vitamin A intervention in Tanzania. *Public Health Nutr* 2000; 3: 425-431.
100. ÁLVAREZ-VARGAS DM. Nutrición de niños de 2 a 7 años quienes participan en un programa de huertas caseras para madres comunitarias. *Rev Col Pediatría* 2001; 36. Consultada el 10 marzo 2004 en <http://www.encolombia.com/rcp.htm>.
101. OMS Organización Mundial de la Salud. Suplementos de vitamina A. 2 ed. Ginebra: OMS; 1998.
102. NORTHROP-CLEWES CA, SHAW C. Parasites. *Br Med Bull* 2000; 56: 193-208.
103. World Health Organization. Uncinariosis y anemia en niñas y mujeres. Informe de una reunión de consulta; 5-7 diciembre 1994, Ginebra (Suiza). Serie HCT/AIEPI-18.E. Traducido al español PAHO, 1999.

104. World Health Organization. El uso de quimioterapia para el control de la morbilidad debida a nemátodos transmitidos por el suelo en humanos. Informe de una reunión de consulta; 29 abril-1 mayo 1996, Ginebra (Suiza). Serie HCT/AIEPI-19.E. Traducido al español PAHO, 1999.
105. ALBONICO M, RENGANATHAN E, BOSMAN A, KISUMKU UM, ALAWI KS, SAVIOLI L. Efficacy of a single dose of mebendazole on prevalence and intensity of soil-transmitted nematodes in Zanzibar. *Trop Geogr Med* 1994; 46: 142-146.
106. ALBONICO M, SMITH PG, ERCOLE E, HABABU HM, KASSIM SA, SAVIOLI L. Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area. *Tran Roy Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 538-541.
107. BELTRAMINO D, LURÁ MC, CARRERA E. El tratamiento antihelmíntico selectivo frente al tratamiento masivo. Experiencia en dos comunidades hiperendémicas. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 13: 10-18.
108. HOLLAND CV, ASAOLU SO, CROMPTON DW, WHITEHEAD RR, COOMBS I. Target antihelminthic treatment of school children: effect of frequency of application on intensity of *Ascaris lumbricoides* infection in children from rural Nigerian villages. *Parasitology* 1996; 113: 87-95.
109. STOLZFUS RJ, ALBONICO M, CHWAYA HM, SAVIOLI L, TIELSH J, SCHULZE K, et al. Hemoquant determination of hookworm-related blood loss and its role in iron deficiency in African children. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 399-404.
110. World Health Organization. Prevention and control on intestinal parasitic infections. Report of WHO Expert Committee. Ginebra, Suiza: OMS, 1987. Technical Report Series 749.
111. AGUDELO-VILLA H. La vuelta del péndulo: el colapso del modelo neoliberal en Colombia. Bogotá: Tercer Mundo Editores; 1998.
112. ECHEVERRI-LÓPEZ E. La salud en Colombia: abriendo el siglo ... y la brecha de las inequidades. Medellín: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 2003. Documento.
113. CANO E, CARMONA-FONSECA J, BLAIR S. Reforma del sistema general de seguridad social en salud de Colombia. Una propuesta para la reforma de la ley 100 de 1993. Boletín Cátedra Abierta: Reforma de los Servicios de Salud en el Mundo (Universidad de Antioquia, Medellín) 2000; 19: 124.

