

ACTUALIZACIÓN

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

VITAMINA A, INMUNOCOMPETENCIA E INFECCIÓN

Vivian M. Sánchez Álvarez¹

RESUMEN

Los micronutrientes tienen una estrecha relación con el buen funcionamiento del sistema inmune. La vitamina A y los compuestos con actividad de retinol modulan una amplia diversidad de procesos biológicos y participan en la diferenciación de células del sistema inmune especializadas en tejidos. La hipovitaminosis A provoca cambios histopatológicos que van desde la atrofia hasta afectaciones en la distribución y diferenciación celular. Estas afectaciones provocan efectos desfavorables en la respuesta inmune celular y humoral. Los mecanismos de respuesta innata son alterados en la hipovitaminosis A y es por ello que existe una estrecha relación entre la vitamina A y la susceptibilidad a las infecciones en general, pero su carencia en los tejidos provoca la estimulación de indicadores relacionados con la inflamación, capaces de liberar de forma descontrolada moléculas oxidantes que inciden en el incremento de enfermedades crónicas transmisibles y no transmisibles. Es por ello que afectaciones provocadas por un déficit de vitamina A en los tejidos influye considerablemente en la inmunidad de mucosas, reconocida actualmente como la barrera más importante entre el organismo y el ambiente. Por estas razones recientemente se ha vinculado la vitamina A y sus compuestos con actividad de retinol en la modulación de las células relacionadas con el proceso inflamatorio y degenerativo ocasionado por el *Helicobacter pylori*. El estudio de las múltiples relaciones de la vitamina A con el buen funcionamiento del sistema inmune permite su prevención y el tratamiento oportuno en casos que constituyan un problema de salud de elevada incidencia a nivel mundial.

DeCs: VITAMINA A/inmunología; DEFICIENCIA DE VITAMINA A; MICRONUTRIENTES; ENFERMEDADES TRANSMISIBLES; INMUNOCOMPETENCIA.

La asociación entre micronutrientes y función inmune ha sido fundamentada por su rol determinante como cofactores de rutas metabólicas involucradas en la actividad de enzimas, células y mediadores del sistema inmune.¹⁻³ La malnutrición es un

síndrome complejo donde coexisten diversas deficiencias simultáneamente, por ello es poco probable encontrar déficit aislados de micronutrientes con excepción del hierro, el zinc y la vitamina A, aunque las deficiencias de estos micronutrientes pueden

¹ Master en Ciencias en Biotecnología. Investigadora Agregada. Profesora Asistente.

agudizar la malnutrición proteico energética (MPE) y otras enfermedades sistémicas.⁴

Los estudios realizados que han permitido establecer relaciones entre micronutrientes y sistema inmune han concluido los aspectos siguientes:⁵

- Las alteraciones de la respuesta inmune ocurren generalmente de forma inmediata al presentarse una reducción en la ingestión de micronutrientes.
- Las afectaciones inmunológicas dependen del tipo de nutriente involucrado, de sus interacciones con otros nutrientes esenciales, de la gravedad de la deficiencia, de la presencia de infecciones concomitantes y de la edad del individuo.
- Las deficiencias que se producen en el sistema inmune incrementan el riesgo de infecciones y la mortalidad.
- Las pruebas que permiten valorar la inmunocompetencia son útiles en la evaluación de los requerimientos de micronutrientes y permiten establecer sus límites de ingestión.

En particular, la relación entre vitaminas e inmunología se remonta a 1920, con las observaciones que permitían concluir que las deficiencias nutricionales podían causar enfermedades. A partir de los hallazgos obtenidos por *Pasteur y Koch* acerca de la función de los agentes microbianos y sus toxinas como causantes de enfermedades, la xeroftalmía, la pelagra y el beri beri fueron incluidos dentro del grupo de enfermedades infecciosas.

Numerosos trabajos han sido necesarios para establecer la función de las vitaminas y su efecto desfavorable en estados deficientes, capaz de incrementar la morbilidad y mortalidad frente a enfermedades infecciosas.^{6,7}

En la década de los 50, *Lingen* y otros⁸ descubrieron la presencia de un agente que

incrementaba la resistencia a infecciones bacterianas en el jugo de tomate. Su caracterización permitió definir que el responsable de esta propiedad era un licopeno, el cual al administrarse a células de tumor ascítico de Ehrlich provocaba un retardo en el crecimiento tumoral y un incremento del tiempo de sobrevivencia. En los últimos años se ha comprobado que estas propiedades responden a la capacidad antioxidante de los carotenoides que son capaces de bloquear el daño producido por radicales libres en general.^{9,10}

Estudios epidemiológicos unidos a numerosos modelos experimentales han revelado la importancia de la vitamina A y sus metabolitos en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune en particular, así como el papel de los retinoides en el rechazo a ciertos tumores inmunogénicos.¹¹

El efecto pleiotrópico de los retinoides ha encontrado explicación en el descubrimiento de la existencia de receptores nucleares, para ellos en un amplio repertorio de células del organismo y de su función además en el desarrollo de los vertebrados y en el proceso de homeostasis. Por otra parte, la identificación de la familia de receptores nucleares de retinoides establece una relación entre sus efectos biológicos y el control de la expresión génica.¹²

Los retinoides mediante estudios realizados con células T han sido considerados como moléculas terceros mensajeros intracelulares, por medio de su función como cofactor en la activación de células en reposo. Recientemente se ha revelado la existencia de un metabolito de la vitamina A, el 14-hidroxi-retro-retinol (HRR), el cual desempeña una importantísima función en los mecanismos de señales relacionados con la activación y proliferación de linfocitos y de una amplia gama de líneas celulares y de especies.¹³

INFECCIÓN Y VITAMINA A

La vitamina A desde los días de su descubrimiento fue conocida popularmente como la vitamina antiinfecciosa, teniendo en cuenta que su hipovitaminosis provoca una inmunocompetencia deficiente y un incremento de la susceptibilidad, duración y gravedad de las infecciones.¹⁴

En los años posteriores al descubrimiento de la vitamina A, se describió una queratinización del epitelio en ratas deficientes de vitamina A producida por la sustitución de células productoras de moco, por células sintetizadoras de queratina, como cambio patológico fundamental. Numerosos estudios experimentales y clínicos han reportado la relación sinérgica entre la vitamina A y la infección, basándose en 2 mecanismos fundamentales:^{14,15}

- Afectaciones en las barreras epiteliales que provocan alteraciones en la diferenciación celular y permiten la entrada de agentes infecciosos.
- Afectaciones del sistema inmune que producen una respuesta ineficiente a la infección.

En la actualidad un gran número de investigaciones relacionadas coinciden en afirmar una asociación entre la deficiencia de esta vitamina y la resistencia a infecciones en general.^{3,11,16,17}

Muchas infecciones comienzan con la invasión local de la superficie epitelial. Existen diferentes hipótesis que relacionan a los retinoides con la expresión génica y la síntesis de glicoproteínas estructurales de las células epiteliales, como las mucinas y queratinas, aspectos que pudieran justificar las afectaciones que se producen en las mucosas por la deficiencia de vitamina A.^{11,18}

El establecimiento microbiano en superficies epiteliales facilita la invasión de

los tejidos a través de la circulación, como parte de los mecanismos inespecíficos frente a especies bacterianas y micóticas y de forma previa a los eventos propios de la inmunidad celular y humoral.

La asociación entre infecciones virales y deficiencia de vitamina A ha sido descrita desde principios del siglo xx en casos de sarampión en los cuales con altas dosis de vitamina A se logró una disminución significativa de la mortalidad.¹⁹ En la actualidad se sigue considerando que dosis adecuadas de vitamina A reducen la mortalidad y las complicaciones pulmonares y gastrointestinales provocadas como consecuencia de infecciones con sarampión en niños.¹⁷

El biomodelo mejor caracterizado para estudiar la interacción de la vitamina A con infecciones virales es el que utiliza la infección del virus Newcastle en pollos.^{20,21} Otros modelos han permitido evaluar la relación entre el déficit de vitamina A y el incremento de la susceptibilidad a infecciones virales, como los que han sido detectados por rotavirus,²² influenza A,²³ herpes⁹ y retrovirus, en particular el HIV,²⁴ así como su repercusión sobre el sistema inmune.

Si bien es cierto que la malnutrición es la mayor causa de inmunodeficiencia, problemas relacionados con la nutrición, como la pérdida de peso, la malabsorción y las deficiencias de micronutrientes son síntomas que se presentan en pacientes con HIV.

Semba y otros²⁵ consideran que la deficiencia de vitamina A es un factor de riesgo de la madre para la transmisión vertical del HIV y que las citocinas, así como la expresión de sus receptores están involucradas en la desnutrición asociada con el HIV, y con las infecciones oportunistas relacionadas, no solo en la activación de células inmunes periféricas, sino en la función

del sistema nervioso central. Diversas investigaciones han mostrado que los niños expuestos al HIV de forma congénita, tienen bajos niveles de vitamina A y que existe una predisposición mayor en los casos de deficiencia de vitamina A en la madre,²⁶ aunque estudios más recientes han indicado que la suplementación con vitamina A debe realizarse con precaución, pues puede estar asociada con una activación viral que puede conducir a efectos inmunológicos adversos, aspectos que se investigan en la actualidad.^{27,28}

Los biomodelos de vitamina A deficiente en infecciones virales han proporcionado una información general relacionada con las alteraciones más agudas provocadas en la respuesta inespecífica y específica del huésped.

VITAMINA A Y TEJIDOS LINFOIDES

La deficiencia de vitamina A produce cambios significativos en los órganos linfoides que van desde su atrofia hasta cambios histopatológicos que se traducen en la distribución y diferenciación celular de los linfocitos. Se ha observado una disminución del peso del timo con una atrofia marcada,²⁹ una disminución del número de células esplénicas con una atrofia posterior del bazo y ambas afectaciones anteceden a los síntomas característicos de la deficiencia de vitamina A,³⁰ una leucopenia caracterizada por un incremento de neutrófilos y una disminución de linfocitos circulantes, lo cual se atribuye a la atrofia que se produce en tejidos linfoides primarios,³¹ una reducción en el desarrollo de células B en los centros germinales esplénicos y un incremento de los nódulos linfáticos regionales, producto de la acumulación de restos celulares y de alteraciones en su composición.¹³

Por otra parte, modelos experimentales en pollos han mostrado atrofia en los

tejidos linfoides después de la aplicación de dietas deficientes de vitamina A durante 30 días. Entre las alteraciones encontradas se pueden citar las detectadas en el bursa de Fabricio, la cual mostró folículos con irregularidad, fibrosis y queratinización, así como un epitelio pseudoestratificado y desorganizado y una disminución en su peso al compararlos con el grupo control. En modelos de pollos con deficiencia de vitamina A, pero infectados con virus, los folículos mostraron pérdida de linfocitos con invasión de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. El timo mostró una pérdida de linfocitos con invasión de células polimorfonucleares. La infección viral provocó a los 3 días una pérdida completa de la región cortical y los corpúsculos tímicos mostraron dilatación y degeneración.

Los cambios atróficos fueron descritos en el grupo control deficiente en vitamina A, no infectado, por lo que se corrobora que la hipovitaminosis y la infección tienen efectos sinérgicos sobre el tejido linfoide, incrementándose la severidad de las infecciones.⁹ La médula mostró invasión de células heterófilas que desplazaron a la población linfocitaria.¹⁸

VITAMINA A Y RESPUESTA INMUNE CELULAR

La respuesta linfoproliferativa de células esplénicas frente a mitógenos ha sido estudiada ampliamente en modelos con hipovitaminosis A. La deficiencia en la síntesis de ácidos nucleicos y la respuesta a mitógenos se ha asociado con defectos en la síntesis de glicoproteínas de membrana que forman parte de los receptores de los linfocitos, lo cual incide desfavorablemente en la respuesta mediada por células.¹⁹

En sangre periférica, la afectación de respuesta mitogénica de células T no se con-

vierte en aparente hasta que exista una deficiencia de vitamina A bien establecida.³²

En biomodelos con hipovitaminosis A se encontró una reducción significativa de la hipersensibilidad retardada cutánea. Sin embargo, en estudio con niños evaluados antes y después de la suplementación con vitamina A no se encontraron diferencias en la respuesta. Dichos resultados en humanos se han relacionado con la presencia de MPE en estos niños, la cual provoca una afectación significativa de la hipersensibilidad retardada cutánea.^{8,33}

VITAMINA A Y RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Los efectos de la deficiencia de vitamina A sobre la inmunidad humoral han sido evaluados y se han obtenido resultados contradictorios, aunque se considera que la vitamina A y sus compuestos relacionados tienen efectos moduladores sobre la función de las células B.³⁴

Bates plantea que aunque la respuesta de inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) plasmáticas no se afectan, las secretoras son más sensibles.³⁵

La respuesta humoral después de la inmunización con antígenos relacionados con los programas de vacunación y antígenos experimentales ha sido estudiada en ratas deficientes de vitamina A, lo que ha mostrado afectaciones fundamentalmente frente a antígenos T dependientes.

La deficiencia de vitamina A altera significativamente la respuesta de antígenos T dependientes, lo que indica que afecta mucho más la activación antígeno-específica que las poblaciones de linfocitos T. Por otra parte se plantea que la concentración de IgG total es elevada, aunque la respuesta antígeno específica sea baja, lo que induce a pensar que la hipovitaminosis A no

afecta de forma general la maquinaria de producción de anticuerpos, ni la memoria inmunológica, a pesar de la deficiente producción de anticuerpos en la respuesta primaria.³⁶

Resultados obtenidos en estudios *in vitro* con linfocitos humanos describen la posible función del ácido retinoico en la regulación de la transcripción del gen de la interleucina 2 (IL-2), lo que presupone su relación con la respuesta mediada por esta citocina, fundamental en la inmunidad mediada por células T, la respuesta de anticuerpos y la activación de linfocitos asesinos,³⁷ aunque investigaciones más recientes han mostrado que la vitamina A inhibe sólo la secreción de citocinas tipo 1 (interferón γ , IL-2) por medio de la inhibición de la actividad de la protein kinasa C.⁶

Estudios *in vivo* han indicado que las células de ratones deficientes de vitamina A sintetizan menos Interleucina 4 (IL-4) y 5 (IL-5), lo que influye en la disminución de la respuesta humoral.⁹

VITAMINA A Y RESPUESTA INESPECÍFICA

Ha sido descrito que la deficiencia de vitamina A incrementa los niveles del complemento, efecto contrario a otras afectaciones nutricionales como la MPE, en la cual la actividad del complemento hemolítico total disminuye.^{23,38}

Sin embargo, se describe que la deficiencia de vitamina A tiende a reducir la fagocitosis por parte de macrófagos. Algunos autores han descrito en modelos experimentales una resistencia inespecífica incrementada frente a infecciones bacterianas y micóticas después de aplicar dosis elevadas de vitamina A con una disminución de la mortalidad y bajos índices de bacteriemia con *Pseudomonas*

aeruginosa, *Listeria monocytogenes* y *Candida albicans*. Estos resultados sugieren un incremento de la capacidad fagocítica de los macrófagos, mediante la participación de la vitamina A en las diferentes etapas de la fagocitosis, pero con mayor intensidad en los mecanismos oxígeno-dependientes.^{21,38}

Trabajos recientes describen afectaciones marcadas en los mecanismos de respuesta innata contra *Staphylococcus aureus* en modelos experimentales ocasionados por deficiencias de vitamina A. Estos trabajos confirman que a pesar de un incremento de células fagocíticas circulantes en el grupo con deficiencia de vitamina A, su capacidad fagocítica y microbicida fue significativamente disminuida en comparación con el grupo control. Por otra parte, el suero de ratas deficientes en vitamina A inoculadas con *Staphylococcus aureus* presentó una disminución de la actividad lítica del complemento, aspecto que pudiera resultar contradictorio con trabajos que refieren resultados incrementados, pero que se encuentran relacionados con los niveles de vitamina A ensayados, con el tiempo de exposición a la deficiencia vitamínica y con el reto microbiano experimentado.³⁹

Como parte de los mecanismos inespecíficos de defensa, la producción de lisozima se afecta en estados deficientes de vitaminas A, otro aspecto que relaciona a la vitamina A con la infección.²²

INFLAMACIÓN Y VITAMINA A

La deficiencia de vitamina A se describe como un factor que estimula una respuesta inflamatoria intensa, que provoca una intensa activación de macrófagos y una producción descontrolada de citocinas proinflamatorias que conducen a cambios metabólicos como consecuencia del proce-

so inflamatorio. El FNT provoca una pérdida de peso considerable bajo estas condiciones.^{38,40}

En los casos de infección con una ingestión inadecuada de vitamina A se bloquea la síntesis de proteínas transportadoras de retinol, disminuye la disponibilidad de esta vitamina en los tejidos^{41,42} y se incrementa la excreción de retinol en la respuesta aguda propia del proceso inflamatorio.⁹

En muchas especies se incrementan los niveles de proteínas de fase aguda y a su vez disminuyen la síntesis de proteínas como la albúmina, la transferina y PTR, consideradas como de fase aguda negativa, cuestión que agudiza la deficiencia de retinol en los tejidos.

Como consecuencia de la estimulación inflamatoria, el sistema inmune produce moléculas oxidantes que se liberan con el objetivo de eliminar el agente causal, pero solo dentro de límites bien controlados. En caso de extralimitarse la producción de estas sustancias pueden provocarse daños en los tejidos que pueden conducir al desarrollo de enfermedades crónicas y a incrementar la susceptibilidad a las infecciones.^{43,44}

Se ha descrito la afectación de la actividad citolítica de linfocitos asesinos y la respuesta de varias citocinas como los Interferones en la deficiencia de vitamina A, lo que incrementa la susceptibilidad a infecciones virales.¹¹

Recientemente se ha relacionado el desarrollo de aterosclerosis con el sinergismo de diferentes mecanismos entre los cuales se encuentran la malnutrición, la inflamación, el estrés oxidativo y los componentes genéticos relacionados con la formación de la placa de ateroma de forma directa. La deficiencia de vitaminas antioxidantes como la A y la E inciden de forma negativa en estos mecanismos.⁴⁵

INMUNIDAD DE MUCOSAS

Sin embargo, recientemente se ha reconsiderado que las superficies mucosas constituyen la mayor y más importante barrera entre el organismo y el ambiente. Esta afirmación responde a considerar a las células epiteliales como responsables no solo en los procesos de absorción, digestión y secretorios, sino que se encuentran vinculadas de forma activa a la respuesta inmune.⁴⁶

Las células epiteliales intestinales, en particular, se encuentran relacionadas directamente con un término de extrema actualidad, la conocida tolerancia oral, fenómeno de hiporrespuesta inmunológica sistémica que provoca mediante diferentes mecanismos y factores, una anergia y delección clonal ante proteínas propias o que pueden ser ingeridas con los alimentos.

En esta respuesta inmunológica adaptativa intervienen células protagonistas del sistema inmune como los linfocitos T, células presentadoras de antígenos, células epiteliales alojadas en las placas de Peyer y en los nódulos linfáticos mesentéricos, y mediadores como las citocinas con diferentes funciones, dentro de las cuales las denominadas como antiinflamatorias (IL-4 y IL-10) son las responsables de neutralizar la reacción en cadena que se produce en un proceso inflamatorio normal, que en este caso podría ocasionar una intolerancia alimentaria o enfermedad autoinmune.^{47,48}

Se ha descrito que en el caso de la gastritis crónica ocasionada por el *Helicobacter pylori*, que a su vez induce daños en las células epiteliales de la mucosa gástrica y duodenal relacionadas con reacciones autoinmunes, pudieran estar relacionadas con la patogénesis y los daños clínicos ocasionados por este microorganismo.⁴⁹ Estudios recientes han descrito que la vitamina A y compuestos relacionados con actividad de retinol, intervienen en la modulación de las células inmunes involucradas con este proceso inflamatorio y degenerativo ocasionado por este microorganismo y con el buen funcionamiento de la mucosa intestinal y favorecen la síntesis de IgA y de citocinas Th2 como la IL-4 e IL-5 aún en presencia de MPE.⁵⁰

La función de la vitamina A y su papel sobre el sistema inmune se enmarca en subpoblaciones de linfocitos T, citocinas, y subclases de inmunoglobulinas, cuestiones que se han evidenciado en las últimas décadas, así como la función de los retinoides en la tolerancia oral y su relación con la inmunidad de mucosas.

No obstante, los efectos dañinos de la deficiencia de vitamina A pueden hacerse reversibles con la suplementación de dosis adecuada de este micronutriente, aunque concentraciones elevadas por períodos prolongados pueden tener efectos tóxicos y desfavorables desde el punto de vista clínico.

SUMMARY

Micronutrients are closely related to the immune system. Vitamin A and the compounds with retinol activity modulate a wide range of biological processes and participate in the differentiation of cells of the immune system. Hypovitaminosis A produces histopathological changes ranging from atrophy to disturbances in cellular distribution and differentiation. These disturbances bring about untoward effects on the cellular and humoral immune response. The innate response mechanisms are altered in hypovitaminosis A, and consequently there is a close relationship between vitamin A and the susceptibility to infections in general, but its deficiency in tissues causes the stimulation of indicators connected with inflammation that are able to release in an uncontrollable way

oxidizing molecules inciding on the increase of communicable and non-communicable chronic diseases. Therefore, disturbances produced by a deficit of vitamin A in tissues influence on the immunity of mucosas, recognized at present as the most important barrier between the human body and the environment. For this reason, vitamin A and its compounds with retinol activity have been recently linked to the modulation of cells related to the inflammatory and degenerative process caused by *Helicobacter pylori*. The study of the multiple relations of vitamin A with the immune system allows its prevention and treatment.

Subject headings: VITAMIN A/immunology; VITAMIN A DEFICIENCY; MICRONUTRIENTS; COMMUNICABLE DISEASES; IMMUNOCOMPETENCE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chandra RK. Micronutrients and immune functions: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 1990;587:9-16.
2. Zuin G, Principio N. Trace elements and vitamins in immunomodulation infancy and childhood. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(Suppl 1): 69-77.
3. Tomkins A. Malnutrition, morbidity and mortality in children and their mothers. *Proc Nutr Soc* 2000;59(1):135-46.
4. Semba RD. Vitamin A and human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc* 1997;56(1B):459-69.
5. ———. Trace elements and immune responses. En: Chandra RK eds. Trace elements in the nutrition of children. New York: Raven, 1991:201-14.
6. Frankeburg S, Wang X, Milner Y. Vitamin A inhibits cytokines produced by type 1 lymphocytes in vitro. *Cell Immunol* 1998;185(1):75-81.
7. Malvy D. Micronutrients and tropical viral infections: one aspect of pathogenic complexity in tropical medicine. *Med Trop* 1999;59(4 Pt 2):442-8.
8. Lingem C, Ernster L, Lindberg O. The promoting effect of lycopene on the nonspecific resistance of animals. *Exp Cell Res* 1959;16:384-93.
9. Ross CA, Stephensen CB. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J* 1996;10:979-85.
10. Kreutz M, Fritache J, Ackermann U, Krause SW, Andresen R. Retinoic acid inhibits monocyte to macrophage survival and differentiation. *Blood* 1998;91(2):4796-802.
11. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial, protozoan infections. *Proc Nutr Soc* 1999;58(3):719-27.
12. Ross AC, Hammerling UG. Retinoids and immune system. En: Sporn MB, Roberts AB and Goodman DS eds. The retinoids biology, chemistry and medicine 2 ed. New York: Raven, 1994;521-43.
13. Garbe A, Buck J, Hammerling U. Retinoids are important co-factors in T cell activation. *J Exp Med* 1992;176:109-17.
14. LeMarchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR. Vegetable and fruit consumption in relation to prostate cancer risk in Hawaii: a reevaluation of the effect of dietary β -carotene. *Am J Epidemiol* 1991;133(3):215-9.
15. Filteau SM, Morris SS, Raynes JG, Arthur P, Ross DA, Kirkwood BR, et al. Vitamin A supplementation, morbidity and serum acute-phase proteins in young Ghanaian children. *Am J Clin Nutr* 1995;62:434-8.
16. Villamor E, Fawzi WW. Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in children. *J Infect Dis* 2000;182(Suppl 1):122-33.
17. De Meer K, Roord JJ. Favorable effect of vitamin A in measles infection. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(6):287-8.
18. Chandra RK, Vyas D. Vitamin A, immunocompetence and infection. *Food Nutr Bull* 1989;11(3):12-9.
19. Ellison JB. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J* 1932;2:708-11.
20. Sijtsma SR, Rombout JH, Kupurshi A, West CE, van der Zijpp AJ. Changes in lymphoid organs and lymphocytes induced by vitamin A deficiency and Newcastle disease virus infection in chickens. *Dev Comp Immunol* 1991;15:349-56.
21. Sijtsma SR, Rombout JHWM, Dohmen MJW, West CE, van der Zijpp AJ. Effect of vitamin A deficiency in the activity of macrophage in Newcastle disease virus-infected chickens. *Vet Immunol Immunopathol* 1991;127:17-27.
22. Ahmed F, Jones DB, Jackson AA. Effect of vitamin A deficiency on the immune response to epizootic diarrhea of infant mice rotavirus infection in mice. *Br J Nutr* 1991;65:475-85.
23. Stephensen CB, Blount SR, Schoeb TR, Park JY. Vitamin A deficiency impairs some aspects of the host response to influenza A virus infection in BALB/c mice. *J Nutr* 1993;123:823-33.

24. Towers G, Harris J, Lang G, Collins MK. Retinoic acid inhibitor both the basal activity and phorbol ester-mediated activation of the HIV long terminal repeat promoter. *AIDS* 1995;9:129-36.
25. Semba RD, Niotti PG, Chiphangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabeta GA, et al. Maternal vitamin A deficiency and mother to child transmission of HIV-1. *Lancet* 1994;343:1593-6.
26. Cunningham-Rundles S, Hyun S, Dnistrian A, Noroske L, Menendez-Botl C, Grasseby CB, et al. Micronutrient and cytokine interaction in congenital Pediatric HIV Infection. *J Nutr* 1996;126:2674S-9S.
27. Humphrey JH, Quinn T, Fine D, Lederman H, Yamini-Roodsari S, Wu LS, et al. Short-term effects of large-dose vitamin A supplementation on viral load and immune response in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20(1):44-51.
28. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, Renjifo B, Mwakagile D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):246-54.
29. Nauss KM, Mark DA, Suskind RM. The effect of vitamin A deficiency on the in vitro cellular immune response of rats. *J Nutr* 1979;109:1815-23.
30. Bang BG, Fourd MA, Bang FB. The effect of vitamin A deficiency and Newcastle disease on lymphoid cell system in chickens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;143:1140-6.
31. Pasatiempo AMG, Taylor CE, Ross AC. Vitamin A status and the immune response to pneumococcal polysaccharide. Effects of age and early stages of retinol deficiency in the rat. *J Nutr* 1991;121:556-62.
32. Kramer TR. Relationship between vitamin A status and T-lymphocytes responsiveness. *J Nutr Immunol* 1995;4(1-2):77-85.
33. Sijtsma SR, Rombout JH, West CE, van der Zijpp Aj. Vitamin A deficiency impairs cytotoxic T lymphocyte activity in Newcastle disease virus-infected chickens. *Vet Immunol Immunopathol* 1990;26:191-201.
34. Blomhof HK, Smeland EB, Erikstein B, Rasmussen AM, Skrede B, Skjonsberg C, et al. Vitamin A in a key regulator for cell growth, cytokine production and differentiation in normal B cells. *J Biol Chem* 1992;267(33):23988-92.
35. Bates CJ. Vitamin A. *Lancet* 1995;345:31-5.
36. Ross AC. Vitamin A status and the antibody response to bacterial antigens. *J Nutr* 1995;4(1/2):47-75.
37. Bhatti L, Sidell N. Transcriptional regulation by retinoic acid of interleukin 2^a (alpha) receptor in human B cells. *Immunology* 1994;81:273-9.
38. Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health* 1996;10(4):285-312.
39. Wiedermann U, Tarkowski A, Bremell T, Hanson LA, Kahn H, Dahlgren UI. Vitamin A deficiency predisposes to *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun* 1996;64(1):209-14.
40. Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome: Interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997;79:1828-39.
41. Haad DW, Raffanti S, Chytil F, Lakey D, Alls S. Impaired hepatic synthesis in AIDS patients with low vitamin A levels. *J Infect Dis* 1995;172(4):1167-8.
42. Napoli JL. Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1999;22:1440(2-3):139-62.
43. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;23(2):81-87.
44. Semba RD, Muhilal KP, Natadiastra G, Eisinger W, Lan Y, Sommer A. Hyporetinolemia and acute proteins in children with and without xerophthalmia. *Am J Clin Nutr* 2000;72(1):146-53.
45. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Dierfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-911.
46. Dtzæg P, Berstad AE, Farstad IN, Haraldsen G, Helgeland L, Jahnsen PL, et al. Mucosal immunity: a major adaptive defence mechanism. *Behring Inst Mitt* 1997;98:1-23.
47. Quadro L, Gamble MV, Vogel S, Lima AA, Piantedosi R, Moore SR, et al. Retinol and retinol-binding protein. *Gut Integrity Circulation Immunoglobulins J Infect Dis* 2000;182(Supple 1):97-102.
48. Marth T, Kehall BI, Strober W, Zutz M. Mechanisms and applications of oral tolerance. *Gastroenterology* 1999;37(2):165-85.
49. Ko GH, Park HB, Shin MK, Park CK, Lee JH, Youn HS, et al. Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter* 1997;2(4):210-5.
50. Elitzur Y, Neace C, Lin X, Dosescu J, Moshier JA. Vitamin A and retinoic acids immunomodulation on human gut lymphocytes. *Immunopharmacology* 1997;35(3):247.

Recibido: 30 de enero del 2001. Aprobado: 28 de febrero del 2001.

MSc. *Vivian M. Sánchez Álvarez*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, CP 10300, Cuba.