

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Separata. Octubre de 2004
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 167-176

Rosa Magdalena Uscátegui Peñuela

Nutricionista Dietista, Magister en Nutrición Humana.
Grupo de Investigación en Alimentación Humana y Grupo Malaria.
Universidad de Antioquia.

El término vitamina A se refiere a los compuestos con actividad retinoide como el retinol, retinal y el ácido retinoico. Los carotenos provitamina A no se consideran una vitamina como tal, su importancia fisiológica radica en la posibilidad que tienen de convertirse en vitamina A, de ahí la importancia de presentar en este artículo los conocimientos más recientes sobre los factores condicionantes de este proceso.

El conocimiento sobre la vitamina A ha avanzado aceleradamente durante los últimos años, además de la función que cumple en el proceso de la visión y el mantenimiento de las estructuras oculares, se le reconoce su participación en la fun-

ción inmune y el crecimiento. Lo mismo que su efecto como hormona en el control del desarrollo celular y la expresión génica, que sugiere un papel anticarcinogénico de la vitamina (1).

En este artículo se revisan los avances en el conocimiento en aspectos como los factores condicionantes del retinol plasmático y su capacidad para reflejar los depósitos hepáticos de la vitamina A y cual sería la prueba bioquímica más aceptable, para evaluar la deficiencia subclínica de esta vitamina. Otro aspecto interesante es la relación de la vitamina A con la mortalidad infantil y su papel en la prevención y manejo de las infecciones, en especial la malaria.

FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DE CAROTENOS

Los carotenos no son una vitamina como tal, la principal función de algunos de ellos es su capacidad de convertirse en vitamina A, en este contexto los mayores avances del conocimiento se han producido sobre el descubrimiento de los factores que afectan su biodisponibilidad.

Los carotenos en los alimentos se encuentran disueltos en lípidos como en el aceite de palmoleína o en la matriz celular de las verduras y las frutas. En la luz intestinal se liberan de los complejos proteicos o las gotas de grasa, se solubilizan en la micela y se absorben por difusión simple. En el enterocito se hidrolizan hasta retinal, que se convierte en retinol y sigue el mismo camino que el retinol obtenido de la dieta. El 30% de los beta carotenos ingeridos se absorben intactos y se transportan en los quilomicrones hasta el tejido adiposo donde se almacenan en parte, el resto va al hígado y allí se convierten en retinol (2).

En las verduras de hojas verdes los carotenos están en los cloroplastos unidos a las proteínas, más difíciles de liberar que en aquellos alimentos como las zanahorias, donde se encuentran en los cromoplastos asociados con gotas de lípidos (3). Los procesos de subdivisión de partículas en la preparación preliminar de las verduras y la cocción hasta quedar quebrantadas favorecen la

liberación de los carotenos, aunque la cocción excesiva puede destruirlos. La pectina al igual que los lípidos indigeribles como los sustitutos de la grasa reducen la absorción de los carotenos, mientras que la proporción de grasa de la dieta, las adecuadas secreciones pancreáticas y biliares y la acidez gástrica, mejoran la absorción (2).

El grado de absorción de los beta carotenos depende de la cantidad que aporte la dieta, cuando esta es baja la absorción es más eficiente que cuando se ingieren grandes cantidades. En 1988 la OMS estableció que si se ingiere menos de 1 mg de beta caroteno la conversión en retinol es del 25%, cuando la dieta aporta entre 1 y 4 mg de beta carotenos el 17% se transforma en retinol y por último, si se ingieren más de 4 mg de beta carotenos, sólo el 10% se convierte en retinol (3).

La conversión de carotenos a retinol depende de las concentraciones séricas de retinol. Cuando estas últimas son altas, se reduce la conversión de carotenos en retinol, lo cual hace que los excesos de beta carotenos no tengan los mismos efectos tóxicos que las megadosis de retinol (4). Las proteínas se requieren para el metabolismo de los carotenos, por eso se utilizan mejor cuando el estado nutricional es bueno. Puesto que los carotenos son liposolubles y requieren para su digestión de los mismos mecanismos que las grasas, se deduce que los factores genéticos que alteren la

producción de enzimas, la activación de las mismas o las secreciones pancreáticas o biliares, afectan la absorción de los carotenos.

EVALUACIÓN DE LOS DEPÓSITOS HEPÁTICOS DE RETINOL

Factores que afectan las concentraciones de retinol plasmático

El retinol plasmático ha sido el indicador bioquímico más utilizado para evaluar la deficiencia subclínica de vitamina A, con el supuesto teórico de que en los mamíferos, los depósitos de vitamina A se realizan en el hígado en forma de retinol y que existe una relación directa entre la cantidad depositada con las concentraciones plasmáticas de retinol. Se consideraba que existía deficiencia severa cuando los valores eran menores de 10 mg/dL y marginal, cuando estaban entre 10 y 20 mg/dL (5). Al hacer un análisis de los factores que afectan las concentraciones plasmáticas de retinol se encuentran:

Desde 1987 Garry y su grupo reportaron que en el primer Estudio Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES I) existían diferencias por edad y sexo en las concentraciones séricas de retinol (6). Investigadores de la Universidad de Antioquia y el Instituto Nacional de Salud (7) evaluamos las concentraciones plasmáticas de retinol en 588 hombres y 531 mujeres entre 6 y 18 años, de Medellín. Encontramos que aunque los promedios de retinol aumentaban con la edad, las

diferencias no fueron significativas cuando se controló por maduración puberal. El retinol plasmático fue mayor en los hombres que en las mujeres después de los 11 años y aumentó con la maduración puberal, el mayor incremento se dio en las niñas entre los grados 3 y 4 de desarrollo mamario y en los niños, entre los grados 1 y 2 de desarrollo genital externo. Sólo el 3.6% tenían valores de retinol plasmático inferiores a 20 mg/dL. Aunque los promedios de retinol plasmático fueron mayores en los sujetos con sobrepeso y obesidad, las diferencias estadísticas no fueron significativas. Nosotros concluimos que las concentraciones de retinol plasmático se asocian con la maduración puberal en ambos géneros.

Varios estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales demuestran que las concentraciones plasmáticas de retinol disminuyen durante las infecciones. Cuando el organismo se pone en contacto con un agente infeccioso, produce una respuesta generalizada e inespecífica, que se conoce como respuesta de fase aguda, la cual se caracteriza por el incremento dramático de proteínas plasmáticas, que tienen como misión limitar la diseminación del agente infeccioso y promover la reparación de los tejidos. A estas proteínas se les conoce como proteínas positivas de fase aguda, las mejor caracterizadas son: la proteína C reactiva (PCR), la alfa 1 antitripsina, la alfa 1 glicoproteína ácida, el beta amiloide

sérico y la haptoglobina. Por lo tanto estas proteínas son indicadores de inflamación por infección aguda o una enfermedad crónica. La reducción en las concentraciones plasmáticas de retinol se ha encontrado en diversas infecciones que incluyen shigellosis (8), parasitosis intestinal (9) y malaria (10). En niños menores de 2 años del área rural de Zambia, el retinol sérico se correlacionó inversamente con la parasitemia por plasmodium y las concentraciones séricas de PCR y alfa 1 glicoproteína ácida (11).

En un meta-análisis con los datos de 15 estudios se encontró relación negativa entre las proteínas positivas de fase aguda y el retinol plasmático (12). Esto podría explicarse porque algunas proteínas transportadoras de micronutrientes disminuyen su concentración durante la fase aguda, entre ellas dos proteínas relacionadas con el transporte plasmático de retinol que son: la proteína ligadora de retinol (RBP) y la transtirretina (13), esto se comprobó en un estudio de niños con malaria residentes en Papua Nueva Guinea, en quienes el retinol se correlacionó significativamente con la RBP, la transtirretina y la albúmina e inversamente con la alfa 1glicoproteína ácida¹⁰. Los humanos con malaria tienen concentraciones plasmáticas de retinol muy bajas, que se recuperan a los valores premaláricos después del tratamiento del paludismo lo mismo que las concentraciones de carotenoides plasmáticos provitamina A(14). Además, existe relación inversa entre

las concentraciones plasmáticas de retinol y la parasitemia por *P. Falciparum* (15).

Stephensen y Gildengorin (16) examinaron los datos disponibles del tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES III), con el fin de evaluar la relación entre la proteína C-reactiva (PCR) como indicador de inflamación y la concentración de retinol sérico. Encontraron que en todos los grupos de edad y sexo, la proporción de personas con retinol sérico bajo fue significativamente mayor entre quienes tenían concentraciones de PCR superiores a 10 mg/L. En el mismo estudio se encontró asociación entre las concentraciones de PCR con enfermedad inflamatoria crónica (artritis y gota), fumar y enfisema en los hombres y mujeres e índice de masa corporal alto en las mujeres, estos aspectos también afectan al retinol sérico. Además en los individuos saludables las concentraciones plasmáticas de retinol se regulan por homeostasis y no disminuyen hasta que las reservas hepáticas son peligrosamente bajas (17).

De las evidencias presentadas deduzco que las concentraciones plasmáticas de retinol no son un buen indicador de los depósitos hepáticos de la vitamina A, puesto que se afectan por la edad, el sexo, la maduración puberal, la presencia de parásitos intestinales, las infecciones agudas y crónicas, además del estado nutricional. En caso de seguirse usando como indicadores

de deficiencia subclínica de la vitamina A, sería necesario redefinir los puntos de corte para clasificar deficiencia, unificar el criterio para evaluar la respuesta de la fase aguda con un mismo indicador y establecer como ajustar los valores de retinol durante los procesos infecciosos e inflamatorios.

Prueba recomendada para evaluar la deficiencia subclínica de vitamina A

Sí el retinol plasmático no es un buen indicador de los hepáticos de vitamina A surge la pregunta: ¿Cuál es el indicador recomendado actualmente para evaluar la deficiencia subclínica de la vitamina?, en la actualidad "el estándar de oro" es la dosis respuesta relativa, que se basa en el principio de que durante la depleción de las reservas hepáticas de vitamina A, aumenta la proteína ligadora de retinol (RBP) en el hígado y al administrar una dosis de retinol, este se une al exceso de RBP y sale a la circulación como complejo RBP-retinol. Por lo tanto, el cambio entre la concentración plasmática antes de administrar la dosis y cinco horas después, refleja si había deficiencia (18). Una modificación de este método consiste en usar el 3,4-didehidrorretinol acetato como dosis de reto, por los ajustes hechos a la prueba, ésta se denomina dosis respuesta relativa modificada (19). Puesto que las concentraciones plasmáticas de 3,4-didehidrorretinol en los humanos saludables son muy bajas, sólo se requiere una muestra entre 4 y 6

horas después de administrar la dosis de 3,4-didehidrorretinol. El Instituto Nacional de Salud y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, apoyan el uso de la prueba de dosis respuesta relativa modificada, sintetizando el 3,4-didehidrorretinol acetato y brindando asesoría técnica a los investigadores interesados en usar esta prueba en trabajos de campo (17).

RELACIÓN VITAMINA A Y MORTALIDAD INFANTIL

La vitamina A modula diversidad de procesos biológicos y participa en la diferenciación de células del sistema inmune especializadas en tejidos (20). Su deficiencia daña la integridad del epitelio y la inmunidad sistémica, lo cual aumenta la incidencia y severidad de las infecciones durante la niñez. El efecto antinfecioso de la vitamina A encontrado en las investigaciones en animales, alentaron a muchos investigadores a promover la suplementación de la misma.

Dar 200.000 UI de vitamina A cada 6 meses en niños preescolares de Indonesia hizo que la mortalidad se redujera en 34% (21), en tanto que en India (22) y Sudán (23)¹ no se observaron efectos importantes. La administración de las mismas dosis cada 4 meses se asoció con 19% de reducción en la mortalidad en Ghana (24) y 30% en Nepal (25). El efecto sobre la mortalidad fue todavía mayor cuando la suplementación se hizo semanalmente con dosis semejantes a la recomendación

diaria en India y se fortificaron alimentos en Indonesia, medidas que disminuyeron la mortalidad en 54% y 45%, respectivamente. El análisis de los datos de ocho estudios sobre suplementación de vitamina A, revela que la mortalidad total se redujo significativamente el 30%. Cuando se usaron dosis pequeñas y frecuentes la reducción fue del 42%, en cambio con dosis grandes y espaciadas sólo disminuyó el 19%, con mejor efecto en los niños menores de un año (26).

Suplementación de vitamina A y enfermedades infecciosas

Los suplementos de vitamina A se han utilizado como medida profiláctica y como parte del tratamiento de las enfermedades infecciosas (27), las más estudiadas han sido la diarrea, las infecciones respiratorias, el sarampión, el SIDA y la malaria, con resultados contradictorios. Un meta-análisis sobre 9 estudios en niños de 6 meses a 7 años reveló que la suplementación de vitamina A no tiene efecto protector consistente sobre la incidencia de diarrea y que aumenta ligeramente la incidencia de infecciones del tracto respiratorio (28). Estos resultados contrastan con los de estudios anteriores que demuestran cambios histopatológicos en el epitelio intestinal y respiratorio asociados con la deficiencia de vitamina A, a lo cual se atribuyó que la incidencia de diarrea e infección respiratoria fuera mayor en los niños deficientes en esta vitamina (29). Aunque el meta-análisis de Grotto no examinó la

severidad de la diarrea, en algunos de los estudios incluidos en el análisis y otros epidemiológicos y observacionales, revelan que los episodios de diarrea fueron menos severos y más cortos con la administración de vitamina A, especialmente en niños deficientes en vitamina A (28).

El hallazgo sorprendente de mayor incidencia de infección respiratoria en niños suplementados con vitamina A, difiere de resultados de estudios observacionales en los cuales los niños deficientes en vitamina A tenían mayor riesgo de morbilidad del tracto respiratorio y que la suplementación de la vitamina reducía la incidencia y duración de la misma, así como la tasas de mortalidad. Los autores del meta-análisis en mención explican esta paradoja por incluir en su análisis estudios que examinaron la relación de la suplementación con vitamina A en niños saludables, como medida preventiva y no como medida terapéutica, ellos plantean la posibilidad de que las altas dosis de vitamina A en niños con depósitos adecuados de la misma, podría causar una alteración de temporal de la función inmunes. Hipótesis apoyada por estudios en animales, en los que el exceso crónico de suplementos de vitamina A se asoció con reducción en la respuesta inmune humoral y celular (28).

Las únicas afecciones respiratorias que mejoran con los suplementos de vitamina A, son aquellas asociadas con sarampión (28). Los datos

de los estudios de intervención en África entre 1980 y 1990 y los realizados en Londres en 1930, señalan de manera consistente, que la suplementación durante y después de los episodios agudos de sarampión en niños disminuye la mortalidad y la severidad de la enfermedad (27).

Aunque los resultados de la suplementación con vitamina A en niños con SIDA todavía no son concluyentes, los primeros hallazgos son promisorios. Varias investigaciones coinciden en que los suplementos de vitamina A cada 3 o 4 meses en niños menores de 5 años positivos para VIH, reducen la mortalidad general relacionada con el SIDA, sin que se presenten los efectos adversos observados en otras investigaciones. En Tanzania se reportó 50% de reducción en la mortalidad entre los niños infectados con VIH que recibieron suplementos de vitamina A (26).

Los resultados contradictorios de los estudios de suplementación de vitamina A en la prevención y manejo de las infecciones, podrían explicarse porque la defensa ante una infección depende de la interacción entre la respuesta inmune del huésped, las características del agente infeccioso y factores del medio ambiente. La respuesta inmune del huésped a su vez depende de características como la edad, la exposición al agente infeccioso y el estado nutricional. La desnutrición proteico-calórica favorece el desarrollo de infecciones, lo mismo que la de-

ficiencia de micronutrientes como la vitamina A, el cinc y el hierro, por lo tanto poblaciones deficientes podrían beneficiarse de la suplementación de estos micronutrientes, pero su administración a poblaciones bien nutridas no garantiza la reducción de las enfermedades infecciosas.

Por otra parte, la suplementación de un sólo micronutriente a poblaciones que tienen múltiples deficiencias, en muchos casos no disminuye la incidencia o la mortalidad por enfermedades infecciosas. También está la posibilidad de que los suplementos de vitamina A en niños bien nutridos tenga más un efecto farmacológico, que podría afectar transitoriamente el sistema inmune. Adicionalmente, la discrepancia entre los resultados de los estudios de suplementación con Vitamina A, podría deberse a las diferencias en la forma de definir los episodios infecciosos y la comprobación de los estos, lo mismo que al reducido tamaño muestral en relación con el efecto esperado.

Vitamina A y protección frente a la malaria

Shankar revisó varios estudios que indican que la vitamina A juega un papel en la resistencia de la susceptibilidad a la malaria (30). Algunos realizados en animales, en los cuales la deficiencia de vitamina A exacerbó la malaria o aumentó la susceptibilidad a la misma y que se revertía al suplementar con vitamina A (31). Inclusive estudios in Vitro

reportan que la adición de retinol libre a cultivos de *Plasmodium falciparum* reduce la replicación del parásito (32), resultados que no se pudieron reproducir en otro estudio (33).

Aunque los autores de un estudio de niños preescolares en Ghana afirman no haber encontrado relación entre la suplementación de vitamina A con la morbilidad y mortalidad por *P. Falciparum* (34), AH Shankar hace otra interpretación de los mismos resultados y argumenta que los suplementos de la vitamina en esa población reducen del 23 al 32% la posibilidad de contraer malaria, efecto comparable al 30% de disminución atribuible a la vacuna malárica (35). Este mismo autor y su grupo realizaron un estudio aleatorio doble ciego con control de placebo, de suplementación con vitamina A en niños menores de 5 años residentes en Papua Nueva Guinea, área endémica de *P. falciparum*. En el cual encontraron que en el grupo suplementado se redujeron en 30% los episodios febriles por *P. falciparum*, en 36% la parasitemia y en 11% la esplenomegalia (36). No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la suplemen-

tación con vitamina A potencia la resistencia a la malaria, se ha encontrado que el principal receptor que media la fagocitosis del eritrocito parasitado por parte de los macrófagos es el CD36 (37) y que el ácido 9-cis-retinoico, un metabolito de la vitamina A, estimula la expresión de CD36 y aumenta la fagocitosis de los eritrocitos infectados con *P. falciparum*, al mismo tiempo que reduce la producción exagerada de citoquinas proinflamatorias (38).

Ante la evidencia de que los suplementos de vitamina A pueden ser benéficos en el control de la malaria, que los parásitos intestinales afectan el retinol séricos y que existe relación entre helmintos intestinales y malaria, varios investigadores de la Universidad de Antioquia (Grupo de Malaria y la línea de micronutrientes del Grupo de Investigación en alimentación y Nutrición Humana), estamos desarrollando una investigación, para probar el efecto sobre el estado de salud y sobre la respuesta terapéutica, que ejerce la adición al tratamiento antimalárico, de antiparasitarios intestinales y de un suplemento oral de vitamina A, en niños con malaria no complicada (39).

Referencias bibliográficas

1. Noy N. Vitamin A. In: Stipanuk, M H. Biochemical and Physiological aspects of human nutrition, pp 599-623, Philadelphia: Saunders. 2000.
2. Olson JA. Carotenoids. En: Shills ME., Olson JA., Shike M., Ross A. C. Modern Nutrition in health and disease. 9 ed, Philadelphia, Williams and Wilkins, 1999. p. 525-541.

3. Pee S., West CE. Dietary carotenoids and their role in combating vitamin A deficiency: a review of literature. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(Suppl 3):7S-12S.
4. Blomhoff R. Vitamin A and carotenoid toxicity. *Food Nutr Bull* 2001;22:320-334.
5. Van den Berg H. Vitamin A intake and status. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996;50 (suppl 3): S7-S12.
6. Garry PJ., Hunt WC., Bandrofchak JL. Vitamin A intake and plasma retinol levels in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1987;46:989-994.
7. Álvarez Uribe MC., Uscategui-Peñuela RM., López-Bedoya C, Baracaldo-Barrera CM, Castro L, Noy-Ballesteros V. Plasma retinol concentration according to pubertal maturation in schoolchildren and adolescents of Medellín, Colombia. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(3):456-461.
8. Mitra AK., Alvarez JO., Guay-Woodford L., Fuchs GJ., Wahed MA., Stephensen CB Urinary retinol excretion and kidney function in children with shigellosis *Am J Clin Nutr* 1998;68(5):1095-1103.
9. Koski KG., Scott ME. Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Annu Rev Nutr* 2001;21:297-321.
10. Rosales FJ., Topping JD., Smith JE., Shankar AH. Ross, A. C. Relation of serum retinol to acute phase proteins and malarial morbidity in Papua New Guinea children. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6): 1582-8.
11. 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(6):384-398.
12. 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 (9401): 2052-8.
13. Baumann H., Gauldie J. The acute phase response. *Imm Today* 1994;15:71-80.
14. Thurnham DI., Singkamani R. The acute phase response and vitamin A status in malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85(2):194-9.
15. 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(5):513-20.
16. Stephensen CB., Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1170-8.
17. Tanumihardjo SA. Assessing vitamin A status: past, present and future. *J Nutr.* 2004; 134(1): 290S-293S.
18. Tanumihardjo, S. A., Permaesih, D., Dahro, A. M., Rustan, E., Muhilal, Karyadi, D. & Olson, J. A. (1994) Comparison of vitamin A assessment techniques in children from two Indonesian villages. *Am. J. Clin. Nutr.* 60: 136-141.
19. Tanumihardjo, S. A., Cheng, J. C., Permaesih, D., Muherdiyantiningsih, Rustan, E., Muhilal, Karyadi, D. & Olson, J. A. (1996) Refinement of the modified-relative-dose-response test as a method for assessing vitamin A status in a field setting: experience with Indonesian children. *Am. J. Clin. Nutr.* 64: 966-971.
20. Sánchez-Álvarez VM. Vitamina A, inmunocompetencia e infección. *Rev Cubana Nutr* 2001;15 (2):121-129.

21. Sommer A., Tarwotjo I., Djunaedi E., et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomised controlled community trial. *Lancet* 1986;1(8491):1169-73.
22. Vijayaraghavan K., Radhaiah G., Prakasam BS., Sarma KVR, Reddy V. Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in Indian children. *Lancet* 1990;336:1342-5.
23. Herrera MG., Nestel P., El Amin A., Fawzi WW, Mohamed KA., Weld L. Vitamin A supplementation and child survival. *Lancet* 1992;340:267-71.
24. Ghana VAST Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality. *Lancet* 1993; 342:7-12.
25. West KPJ., Pokhrel RP., Katz J., et al. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet* 1991; 338:67-71.
26. Villamor E Fawzi WW. Vitamin A Supplementation: Implications for Morbidity and Mortality in Children. *Journal Inf Dis* 2000;182(Suppl 1):S122-33
27. Ross DA. Recommendations for Vitamin A Supplementation. *J. Nutr.* 2002;131: 2902S-2906S.
28. Grotto I., Mimouni M., Gdalevich M., Mimouni D. Vitamin A supplementation and childhood morbidity from diarrhea and respiratory infections: a meta-analysis. *J Pediatr* 2003;142(3):297-304.
29. Sommer A. Vitamin A, infectious disease, and childhood mortality: a solution? *J Infect Dis* 1993;167(5):1003-7.
30. Shankar, A.H., Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis*, 2000. 182 Suppl 1: p. S37-53.
31. Stoltzfus, R.J., et al., Interactions between vitamin A deficiency and *Plasmodium berghei* infection in the rat. *J Nutr*, 1989. 119(12): p. 2030-7.
32. Davis, T.M., T.S. Skinner-Adams, and J. Beilby, In vitro growth inhibition of *Plasmodium falciparum* by retinol at concentrations present in normal human serum. *Acta Trop*, 1998. 69(2): p. 111-9.
33. Samba, D.C., et al., Absence of effect of retinol on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. *Int J Vitam Nutr Res*, 1992. 62(1): p. 99-100.
34. Binka FN., Ross DA., Morris SS., et al. Vitamin A supplementation and childhood malaria in northern Ghana. *Am J Clin Nutr* 1995;61(4):853-9.
35. Shankar AH. Vitamin A and malaria. *Am J Clin Nutr* 1995;62(4):842-3.
36. 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.
37. 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 (11): 6742-6748.
38. Serghides L. Kain KC. Mechanism of protection induced by vitamin A in *falciparum* malaria. *Lancet* 2002; 359 (9315): 1404-1406.
39. Uscátegui RM., Correa AM., Carmona J. Influencia en el estado general de salud infantil y en la respuesta terapéutica antimalárica del tratamiento simultáneo antimalárico, antiparasitario intestinal y de suplementación de vitamina A frente a tratamientos únicos secuenciales. Investigación financiada por la Universidad de Antioquia y la Dirección seccional de Salud de Antioquia.