

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTA MARIA
ESCUELA DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



**MEGADOSIS DE RETINOL EN PREVENCIÓN DE DIARREA
AGUDA, INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA Y SINDROME
BRONQUIAL OBSTRUCTIVO EN NIÑOS DE 1 A 5 AÑOS EN
CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL III YANAHUARA
ESSALUD AREQUIPA.**

Tesis presentada por el Magíster

Javier Herbert Gutiérrez Morales

**Para optar el Grado Académico de
Doctor en Ciencias de la Salud**

AREQUIPA-PERÚ

2009

IN MEMORIAM

**A MI QUERIDO Y RECORDADO PADRE:
DR. ALBERTO GUTIERREZ BARRIOS,
EX RECTOR Y PROFESOR EMERITO DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL SAN AGUSTIN, QUIEN
SIEMPRE FUE Y SERÁ UN EJEMPLO A SEGUIR**

**A MI MADRE QUIEN SUPO
SEMBRAR LA SEMILLA DEL
ESFUERZO Y SUPERACION**

**A MI ESPOSA GLADYS SILVIA
Y A MIS HIJOS JAVIER ALBERTO
Y CHRISTIAN KARLA, POR QUIENES
NINGUN SACRIFICIO SERA EN VANO**

**EL AGRADECIMIENTO MUY
ESPECIAL A LOS DOCTORES:**

**MARITZA CHIRINOS LAZO
Y
EBIDGEN VILLAVICENCIO CAPARO**

**CUYA INVALORABLE GUIA PERMITIÓ
LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO**

INDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Resultados.....	8
Discusión y Comentarios.....	30
Conclusiones.....	36
Sugerencias.....	37
Bibliografía.....	38
Anexos.....	43

RESUMEN

Objetivo: Evaluar cuál es el efecto de la administración de megadosis de retinol en la prevención de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA), Infección Respiratoria Aguda (IRA) y en el Síndrome Bronquial Obstructivo (SBO) en niños entre 1 a 5 años de edad que concurren a la consulta externa del Hospital III Yanahuara EsSalud Arequipa.

Material y Métodos: Se realizó un estudio experimental, prospectivo y longitudinal, en 152 niños entre 1 a 5 años de edad, repartidos en forma aleatoria en el grupo de casos (que recibieron megadosis de retinol), y en forma pareada el grupo control (que no recibió ningún suplemento) con las mismas características. Al grupo de casos se les administró 50,000 UI de retinol en forma diaria por 8 días consecutivos adicionados en la dieta de su desayuno, hasta totalizar 400,000 UI. Se hizo un seguimiento durante los siguientes 6 meses de iniciada la suplementación a fin de registrar la presencia o no de cuadros de EDA, IRA y SBO en ambos grupos. Se usó la prueba χ^2 para evaluar la presencia de ellas, y para comparar el número de episodios la prueba t de Student y la U de Mann-Whitney.

Resultados. Completaron el estudio 92 niños (46 casos y 46 controles), habiendo abandonado el estudio 60 niños entre casos y controles por diversas razones. No se encontró diferencias estadísticas significativas entre el grupo control y el que recibió retinol en relación a Edad ($p > 0.05$), Peso ($p > 0.05$) y Talla ($p > 0.05$), así como tampoco en sus parámetros nutricionales Peso/Edad ($p > 0.05$), Talla/Edad ($p > 0.05$) y Peso/Talla ($p > 0.05$). Al término del periodo de seguimiento, la presencia de EDA ($p < 0.01$), IRA ($p < 0.01$) y SBO ($p < 0.01$); así como en el número de episodios de EDA ($p < 0.01$), IRA ($p < 0.01$) y SBO ($p < 0.01$) fueron notoriamente inferiores en los niños que recibieron la megadosis de retinol con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo que no recibió ningún suplemento. No se observó ningún efecto indeseable por la administración de la megadosis de retinol.

Conclusiones: La suplementación de megadosis de retinol tiene un impacto importante en disminuir la prevalencia de la EDA, IRA y el SBO en niños eutróficos entre 1 a 5 años.

Palabras clave: Megadosis, retinol, prevención de enfermedades en niños.

ABSTRACT

Objective: To evaluate which is the effect of the administration of massive dose of retinol in the prevention of the Acute Diarrheal Disease (ADD), Acute Respiratory Infection (AIR) and Obstructive Bronchial Syndrome (OBS) in children between 1 to 5 years of age that concur to the external consultation of the Hospital III Yanahuara EsSalud Arequipa.

Material and Methods. An experimental, prospective and longitudinal study was done, in 152 children between 1 to 5 years of age, distributed in random form in the group of cases (who received massive dose of retinol), and in twin form the group control (that did not receive any supplement) with the same characteristics. To the group of cases 50.000 UI of retinol in daily form by 8 days consecutive added in the diet of their breakfast were administered to them, until totalizing 400.000 UI. A pursuit was made during the following 6 months of initiate the supplementation in order register the presence or not of episodes of ADD, AIR and OBS in both groups. The Chi² test was used to evaluate the presence of them, and to compare the number of episodes the t Student test and the U of Mann- Whitney.

Results: 92 children completed the study (46 cases and 46 controls), having left the study 60 children between cases and controls for diverse reasons. There was not significant statistical differences between the group control and the one that retinol in relation to Age received ($p>0.05$), Weight ($p>0.05$) and Stature ($p>0.05$), as well as either in its nutritional parameters Weight/Age ($p>0.05$), Stature/Age ($p>0.05$) and Weight/Stature ($p>0.05$). At the end of the period of pursuit, the presence of ADD ($p<0.01$), ARI ($p<0.01$) and OBS ($p<0.01$); as well as in the number of episodes of ADD ($p<0.01$), ARI ($p<0.01$) and OBS ($p<0.01$) were well-known smaller in the children who received the massive dose of retinol with a statistically significant difference with respect to the group that did not receive any supplement. Any undesirable effect by the administration of the massive dose of retinol was not observed.

Conclusions: The massive dose supplementation of retinol has an important impact in diminishing the prevalence of the ADD, ARI and the OBS in eutrófic children between 1 to 5 years.

Key words: Massive dose, retinol, prevention of diseases in children.

INTRODUCCION

Los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han establecido una asociación entre una dieta rica en antioxidantes y la prevención de enfermedades cardiovasculares, reumatológicas; sin embargo es conocido también que uno de problemas de salud publica que encontrados actualmente, es que existe una inadecuada ingesta de nutrientes en razón de la emulación de costumbres sociales foráneas que conllevan a recibir dietas con nutrientes inadecuados, remplazándose alimentos de origen natural por artificiales, siendo este problema mucho más notorio en la edad infantil, donde por ejemplo, en mi práctica diaria como médico pediatra, es encontrar que una gran parte de padres prefieren comprar alimentos enlatados en reemplazo de los naturales sólo por el sentido social que deriva de esto.

Al existir una alimentación balanceada, con un consumo adecuado de grasas, vegetales y frutas, la OMS preconiza que los niveles séricos de antioxidantes son un prerrequisito para lograr la salud, incluyendo la prevención de enfermedades. Sin embargo la realidad socioeconómica de nuestro país, los conceptos culturales existentes, etc., impiden que se logre esa alimentación balanceada

De igual forma, es además una realidad, que muchas familias que consideran que están alimentando adecuadamente a sus hijos, sin embargo las proporciones de alimentos que reciben o la preparación de ellas hacen que pierdan su valor biológico, especialmente en relación a las vitaminas. Como consecuencia de ello, es muy extendida la práctica de solicitar suplementos vitamínicos, los cuales lamentablemente se indican más para satisfacer a los padres, que a solucionar el problema específico de cada niño.

Por lo tanto como consecuencia de lo anterior se produce un fenómeno de malnutrición, el mismo que es un síndrome complejo donde coexisten diversas deficiencias simultáneamente, por ello es difícil encontrar déficits aislados de micronutrientes con excepción del hierro, zinc y vitamina A, aunque la deficiencia de éstos puede agravar la malnutrición proteico energética y otras enfermedades.

Existen muchos trabajos que han evaluado el papel de la vitamina A como prevención de la xeroftalmia, por lo que su suplementación es ahora una norma, que como muchas cosas sucede en nuestro país, no se cumple. Además existen trabajos contradictorios sobre la utilidad de vitamina A en los procesos agudos de las enfermedades prevalentes de la infancia, como son la Enfermedad Diarreica Aguda, las Infecciones Respiratorias Agudas y el Síndrome Bronquial Obstructivo.

Considerando que la Vitamina A, es un compuesto liposoluble, es que a raíz de experiencias personales en la prevención de enfermedades, es que surgió el proyecto de evaluar el uso de megadosis de retinol y como se traduciría ésta, en la presentación de cuadros relacionados con las enfermedades anteriormente descritas en un periodo determinado de tiempo, en una población aparentemente con un estado nutricional adecuado.

Dado, que se pretende usar la Vitamina A como preventivo, no era necesario evaluar a una población con la patología ya declarada, es decir durante un cuadro agudo, sino en el cómo incidiría en la morbilidad de estos niños, así como en las veces que ésta se repetiría. en un periodo de tiempo al darse una suplementación de la misma.



TABLA 1**DISTRIBUCION SEGÚN SEXO**

	CON RETINOL	PORCENTAJE	SIN RETINOL	PORCENTAJE
MASCULINO	24	52.17	26	56.52
FEMENINO	22	47.83	20	43.48
TOTAL	46	100.00	46	100.00

Fuente: Elaboración propia.

De 152 niños completaron el estudio 92, de los cuales correspondían al sexo masculino el 52.17% de niños que recibieron retinol y el 56.52% en los que no lo recibieron, mientras que eran del sexo femenino el 47.83% de niños que recibieron retinol y el 43.48% en los que no los que no lo recibieron.

TABLA 2

**DISTRIBUCION SEGÚN LA MEDIA Y DESVIACION STANDART DE
EDAD PESO TALLA**

	CON RETINOL	SIN RETINOL	p
EDAD (meses)	$\mu = 32.89$ $\sigma = 13.43$	$\mu = 31.15$ $\sigma = 12.61$	> 0.05
PESO (kilos)	$\mu = 14.41$ $\sigma = 2.97$	$\mu = 14.16$ $\sigma = 3.15$	> 0.05
TALLA (centímetros)	$\mu = 90.87$ $\sigma = 14.9$	$\mu = 92.02$ $\sigma = 10.29$	> 0.05

Fuente: Elaboración propia.

Al comparar la media de la edad de los niños que recibieron retinol y los que no lo recibieron, esta relación no es significativa ($p > 0.05$), situación similar se evidencia al comparar la media del peso ($p > 0.05$) y la media de la talla ($p > 0.05$).

De acuerdo a esta tabla, no hay diferencia estadística entre la edad, peso y talla entre el grupo que recibió retinol y el que no recibió el mismo.

TABLA 3**DISTRIBUCION SEGÚN VALORACION DEL SCORE Z DE LOS
PARAMETROS NUTRICIONALES**

	CON RETINOL	SIN RETINOL	p
Peso / Edad	-0.0015	0.2606	> 0.05
Talla / Edad	-0.0108	-0.005	> 0.05
Peso / Talla	0.0162	-0.1341	> 0.05

Fuente: Elaboración propia.

Los parámetros del score Z, que nos permiten evaluar el estado nutricional de los grupos en estudio, nos muestra que en los parámetros Peso / Edad ($p > 0.05$), Talla / Edad ($p > 0.05$) Peso / Talla ($p > 0.05$), pone en evidencia que no hay diferencias significativas en los parámetros nutricionales del grupo de niños que recibió retinol con el que no lo recibió.

TABLA 4

INGESTA DE ALIMENTOS CON VITAMINA A SEGÚN FRECUENCIA POR SEMANA

	GRUPO	NUMERO	MEDIA	DESVIACION TIPICA	ERROR TIPIDCO DE LA MEDIA	p
NINGUN DIA U OCASIONAL	SIN RETINOL	46	2.478	1.049	0.155	> 0.05
	CON RETINOL	46	2.348	0.875	0.129	
1 - 2 VECES POR SEMANA	SIN RETINOL	46	3.478	1.225	0.181	> 0.05
	CON RETINOL	46	3.804	1.310	0.193	
3 - 5 VECES POR SEMANA	SIN RETINOL	46	2.543	1.026	0.151	> 0.05
	CON RETINOL	46	2.478	1.070	0.158	
6 - 7 VECES POR SEMANA	SIN RETINOL	46	1.500	0.863	0.127	> 0.05
	CON RETINOL	46	1.370	0.903	0.133	

Fuente: Elaboración propia.

La comparación en la ingesta de alimentos con mayor contenido de vitamina A, entre el grupo que recibió retinol y el que no lo recibió, nos muestra que cuando la ingesta era de ningún día por semana u ocasional ($p > 0.05$), 1 a 2 veces por semana ($p > 0.05$), 3 a 5 veces por semana ($p > 0.05$) y 6 a 7 veces por semana ($p > 0.05$), no se encontró diferencias estadísticamente significativas, por lo que puede deducirse que comparativamente ambos grupos recibían alimentos con mayor cantidad de vitamina A en forma similar.

TABLA 5

**PRUEBA CHI-CUADRADO PARA NIÑOS QUE PRESENTARON
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA**

	SIN RETINOL	CON RETINOL	TOTAL
SANOS	19 (41.30%)	36 (78.26%)	55
ENFERMOS	27 (58.70%)	10 (21.74%)	37
TOTAL	46 (100.00%)	46 (100.00%)	92
$\chi^2 = 13,065. \quad p < 0.01$			

Fuente: Elaboración propia.

Se puede objetivar que de los niños que recibieron retinol, sólo 10 (21.74%) presentaron durante los 6 meses algún cuadro de Enfermedad Diarreica Aguda, en comparación al grupo que no recibió la suplementación 27 (58.70%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

TABLA 6

**PRUEBA CHI-CUADRADO PARA NIÑOS QUE PRESENTARON
INFECCION RESPIRATORIA AGUDA**

	SIN RETINOL	CON RETINOL	TOTAL
SANOS	4 (08.70%)	18 (39.13%)	22
ENFERMOS	42 (91.30%)	28 (60.87%)	70
TOTAL	46 (100.00%)	46 (100.00%)	92
$\chi^2 = 11,709. \quad p < 0.01$			

Fuente: Elaboración propia.

Se puede objetivar que de los niños que recibieron retinol, sólo 28 (60.87%) presentaron durante los 6 meses algún cuadro de Infección Respiratoria Aguda, en comparación al grupo que no recibió la suplementación 42 (91.30%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

TABLA 7

**PRUEBA CHI-CUADRADO PARA NIÑOS QUE PRESENTARON
SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO**

	SIN RETINOL	CON RETINOL	TOTAL
SANOS	15 (32.61%)	28 (60.87%)	43
ENFERMOS	31 (67.39%)	18 (39.13%)	49
TOTAL	46 (100.00%)	46 (100.00%)	92
$\chi^2 = 7,379. p < 0.01$			

Fuente: Elaboración propia.

Se puede objetivar que de los niños que recibieron retinol, sólo 18 (39.13%) presentaron durante los 6 meses algún cuadro de Infección Respiratoria Aguda, en comparación al grupo que no recibió la suplementación 31 (67.39%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

TABLA 8

PRUEBA CHI-CUADRADO PARA NIÑOS QUE ENFERMARON

	SIN RETINOL	CON RETINOL	TOTAL
SANOS	0 (00.00%)	14 (30.43%)	14
ENFERMOS	46 (100.00%)	32 (69.57%)	78
TOTAL	46 (100.00%)	46 (100.00%)	92
$\chi^2 = 7,379. p < 0.01$			

Fuente: Elaboración propia.

Se puede objetivar que de los niños que recibieron retinol, sólo 32 (69.57%) presentaron durante los 6 meses algún cuadro de las enfermedades prevalentes en la infancia, en comparación al grupo que no recibió la suplementación 46 (100.00%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

TABLA 9

DISTRIBUCION SEGÚN FRECUENCIA DE PRESENTACION

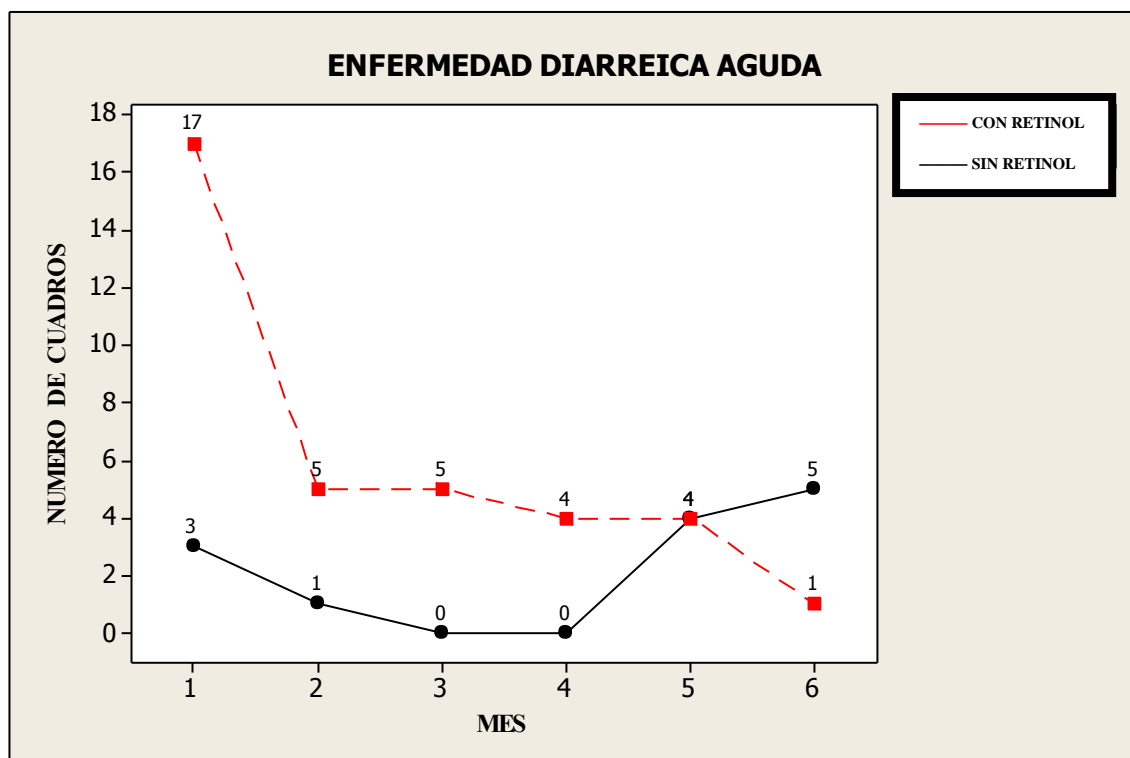
	CON RETINOL	PORCENTAJE	SIN RETINOL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA	13	26.53	36	73.47	49	100.00
INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	54	33.14	116	66.86	170	100.00
SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO	35	33.98	66	66.02	101	100.00
TOTAL	102	32.42	218	67.58	320	100.00

Fuente: Elaboración propia

En el periodo de estudio del total de eventos presentados, el 32.42% corresponde al grupo de niños que recibió retinol y el 67.58% a los que no lo recibieron. En relación a la presentación de cuadros de Enfermedad Diarreica Aguda, la proporción es del 26.33% para el grupo de niños que recibió retinol y del 73.47% en los que no lo recibieron; en relaciona Infección Respiratoria Aguda, se presentaron estos cuadros en el 33.14% de niños que recibieron retinol y en el 66.86% en los que no lo recibieron, y en relación al Síndrome Bronquial Obstructivo, estos cuadros se presentaron en el 33.98% en el grupo de niños que recibió retinol y en el 66.02% en los que no lo recibieron.

GRAFICO 1

NÚMERO DE EPISODIOS DE

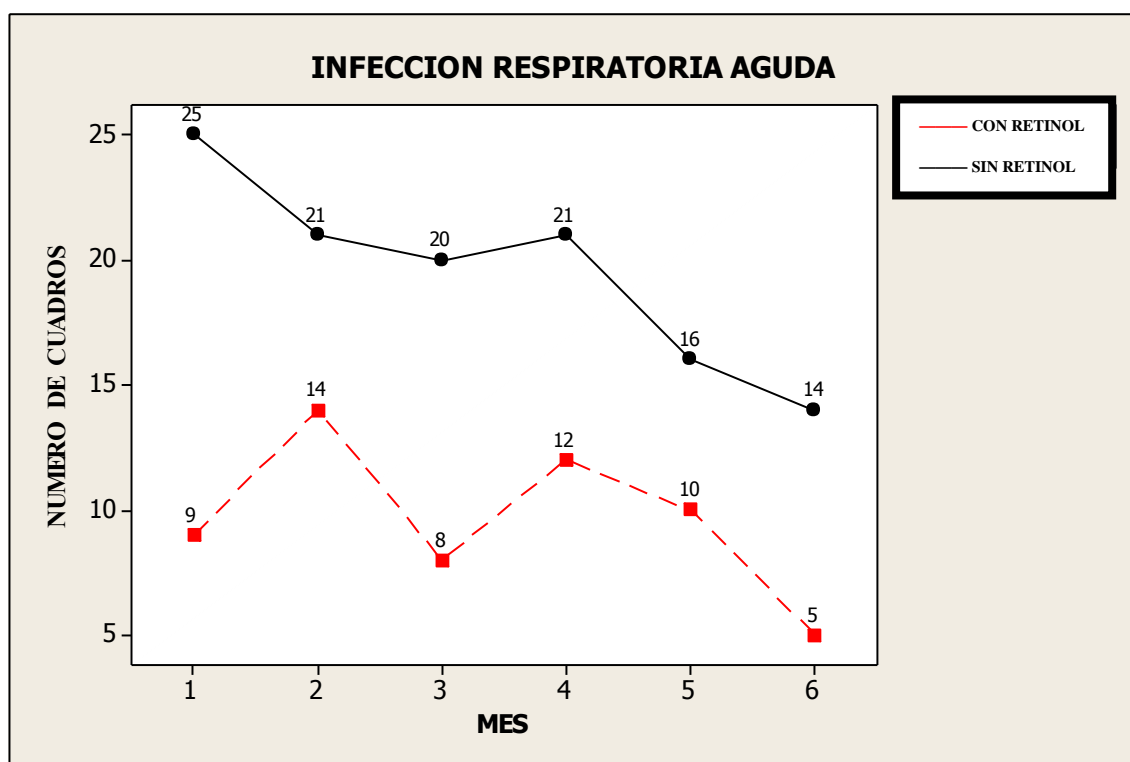


Fuente: Elaboración propia

Al comparar gráficamente el número de cuadros que se presentaron en el período de estudio, es evidente la disminución de los mismos en el grupo casos con respecto al grupo control, excepto en el ultimo mes de seguimiento.

GRAFICO 2

NÚMERO DE EPISODIOS DE

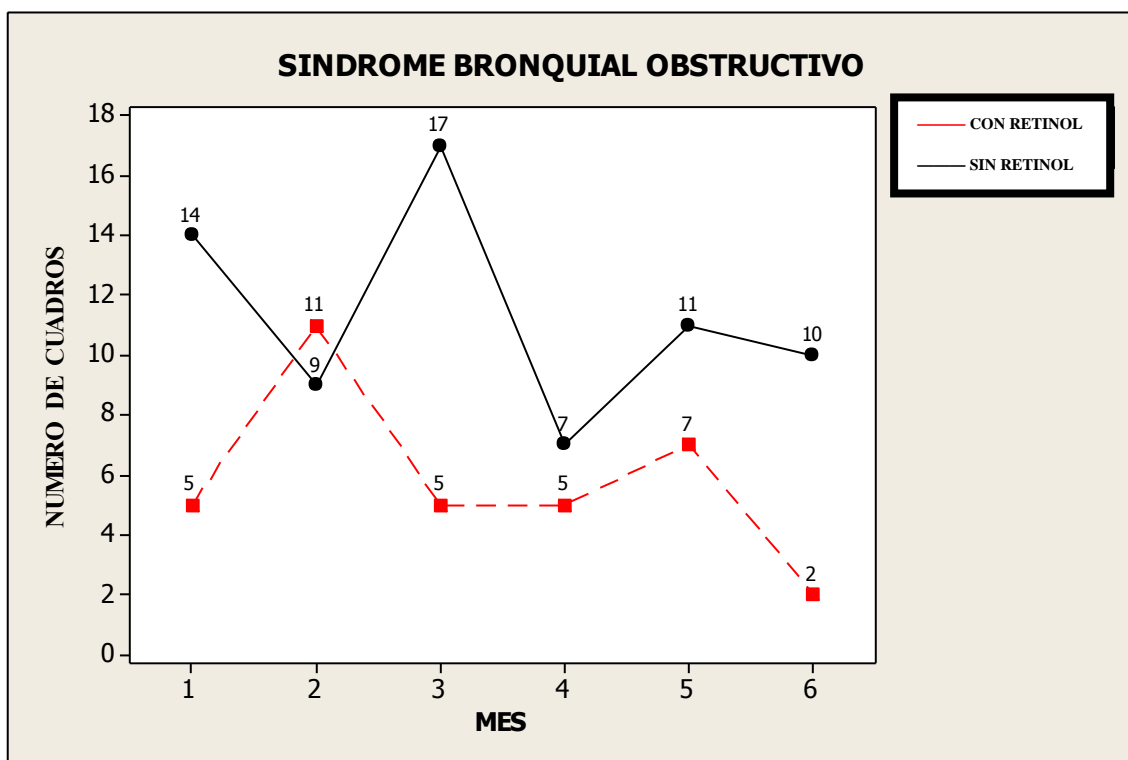


Fuente: Elaboración propia

La presentación de cuadros de Infección Respiratoria Aguda, gráficamente es menor en el grupo que recibió megadosis de retinol en comparación con el grupo control, siguiendo además una tendencia similar en el periodo de estudio.

GRAFICO 3

NÚMERO DE EPISODIOS DE

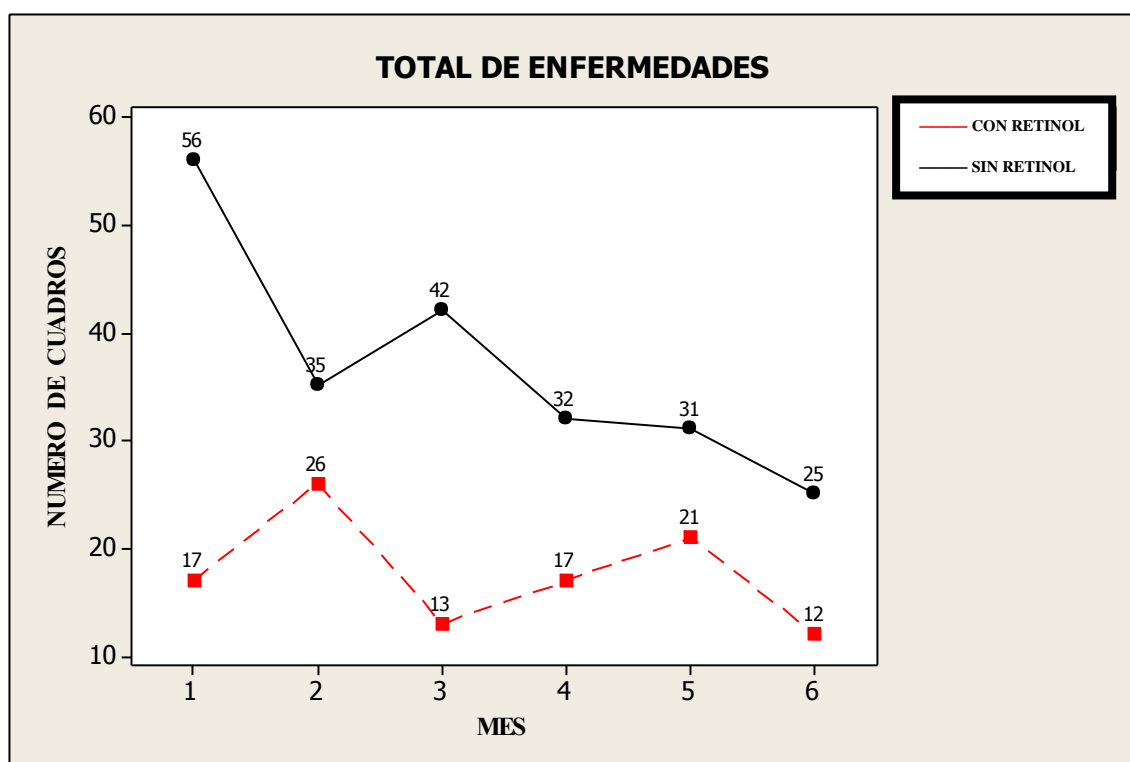


Fuente: Elaboración propia

En general la frecuencia de cuadros de Síndrome Bronquial Obstructivo, muestra valores inferiores en cuando a su presentación en el grupo que recibió retinol con respecto al grupo control.

GRAFICO 4

NÚMERO DE EPISODIOS SEGUN



Fuente: Elaboración propia

Considerando el total de las enfermedades prevalentes en la infancia, es evidente que la frecuencia de presentación de cuadros en el grupo que recibió suplementación de retinol es menor que con el grupo control.

TABLA 10

**PRUEBA t
ESTADISTICOS DE GRUPO**

	GRUPO	NUMERO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA	ERROR TÍPICO DE LA MEDIA	p
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA	SIN RETINOL	46	0.783	0.814	0.126	< 0.01
	CON RETINOL	46	0.283	0.584	0.086	
INFECCION RESPIRATORIA ALTA	SIN RETINOL	46	2.543	1.722	0.254	< 0.01
	CON RETINOL	46	1.261	1.373	0.202	
SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO	SIN RETINOL	46	1.478	1.441	0.213	< 0.01
	CON RETINOL	46	0.761	1.139	0.168	
TOTAL	SIN RETINOL	46	4.804	2.315	0.341	< 0.01
	CON RETINOL	46	2.304	2.337	0.345	

Fuente: Elaboración propia

Al comparar ambos grupos y realizar la prueba t, se evidencia que tanto al comparar los cuadros de enfermedad diarreica aguda ($p < 0.01$) e infección respiratoria aguda ($p < 0.01$), tienen una diferencia estadísticamente significativa. El caso del síndrome bronquial obstructivo hay una diferencia menor ($p < 0.01$). Sin embargo al comparar el total de cuadros prevalentes en ambos grupos son mucho menores en el grupo que recibió retinol comparado con el grupo que no lo recibió ($p < 0.01$).

TABLA 11

**PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES PARA
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA**

	PRUEBA DE LEVENE		PRUEBA t PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS						
	F	Sig	t	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de Medias	Error Típico de la Diferencia	90% de Intervalo de Confianza	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	5.098	0.0026	3.385	90	0.001	0.500	0.148	0.207	0.793
No se han asumido varianzas iguales			3.385	81.586	0.001	0.500	0.148	0.206	0.794

Fuente: Elaboración propia.

En primer lugar se muestra el resultado para la prueba de Levene de igualdad de varianzas, que es estadísticamente significativo (0.0026), asumiremos que las varianzas no son iguales y entonces tomaremos los datos de la comparación de medias de la fila inferior donde el estadístico de significación es alto (0.001).

TABLA 12

**PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES PARA
INFECCION RESPIRATORIA AGUDA**

	PRUEBA DE LEVENE		PRUEBA t PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS						
	F	Sig	t	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de Medias	Error Típico de la Diferencia	90% de Intervalo de Confianza	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	4.703	0.033	3.950	90	0.000	1.283	0.325	0.6373	1.928
No se han asumido varianzas iguales			3.950	85.759	0.000	1.283	0.325	0.637	1.928

Fuente: Elaboración propia.

En primer lugar se muestra el resultado para la prueba de Levene de igualdad de varianzas el cual es estadísticamente significativo (0.033), asumiremos que las varianzas no son iguales y entonces tomaremos los datos de la comparación de medias de la fila inferior (0.000).

TABLA 13

**PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES PARA
SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO**

	PRUEBA DE LEVENE		PRUEBA t PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS						
	F	Sig	t	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de Medias	Error Típico de la Diferencia	90% de Intervalo de Confianza	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	4.484	0.037	2.649	90	0.010	0.717	0.271	0.179	1.255
No se han asumido varianzas iguales			2.649	85.433	0.010	0.717	0.271	0.179	1.256

Fuente: Elaboración propia.

El resultado para la prueba de Levene de igualdad de varianzas que es estadísticamente significativo (0.037), asumiremos que las varianzas no son iguales y entonces tomaremos los datos de la comparación de medias de la fila inferior donde el estadístico de significación es alto (0.010).

TABLA 14

**PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES PARA EL
TOTAL DE ENFERMEDADES PREVALENTES EN LA INFANCIA**

	PRUEBA DE LEVENE		PRUEBA t PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS						
	F	Sig	t	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de Medias	Error Típico de la Diferencia	90% de Intervalo de Confianza	
								Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	0.239	0.626	5.218	90	0.000	2.500	0.479	1.548	3.452
No se han asumido varianzas iguales			5.218	89.983	0.000	2.500	0.479	1.548	3.452

Fuente: Elaboración propia.

Se muestra el resultado para la prueba de Levene de igualdad de varianzas, que no es estadísticamente significativo (0.626), asumiremos que las varianzas son iguales y entonces tomaremos los datos de la comparación de medias de la fila superior donde el estadístico de significación es alto (0.000)

TABLA 15

**PRUEBAS NO PARAMETRICA
ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS**

	N	MEDIA	DESVIACION TIPICA	MINIMO	MAXIMO	PERCENTILES		
						25	50 (MEDIANA)	75
TOTAL	92	3.51	2.608	0	10	2.00	3.00	5.00
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA	92	0.53	0.748	0	3	0.00	0.00	1.00
INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	92	1.90	1.678	0	6	1.00	2.00	3.00
SINDROME BORNQUIAL OBSTRUCTIVO	92	1.12	1.341	0	5	0.00	1.00	2.00

Fuente: Elaboración propia.

Se muestran los estadísticos descriptivos que permitirán calcular las pruebas no paramétricas posteriores.

TABLA 16

Prueba de Mann-Whitney

ESTADISTICOS DE CONTRASTE

Rangos				
	GRUPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
TOTAL	SIN RETINOL	46	59,87	2.754,00
	CON RETINOL	46	33,13	1.524,00
	TOTAL	92		
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA	SIN RETINOL	46	54,95	2.527,50
	CON RETINOL	46	38,05	1.750,50
	TOTAL	92		
INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	SIN RETINOL	46	56,68	2.607,50
	CON RETINOL	46	36,32	1.670,50
	TOTAL	92		
SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO	SIN RETINOL	46	53,51	2.461,50
	CON RETINOL	46	39,49	1.816,50
	TOTAL	92		

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 17

ESTADISTICOS DE CONTRASTE

	TOTAL	ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA	INFECCION RESPIRATORIA AGUDA	SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO
U de Mann-Whitney	443,000	669,500	589,500	735,500
W de Wilcoxon	1.524,000	1.750,500	1.670,500	1.816,500
Sig. Asintótica (bilateral)	0.000	0.001	0.000	0.008
	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

Fuente: Elaboración propia.

Mediante el uso de las pruebas no paramétricas, es que se observa que existe una diferencia significativa al relacionar los grupos con Enfermedad Diarreica Aguda ($p < 0.01$), Infección Respiratoria Aguda ($p < 0.01$), Síndrome Bronquial Obstructivo ($p < 0.01$), y, finalmente al comparar ambos grupos en general, también hay una diferencia estadística significativa ($p < 0.01$).

DISCUSION Y COMENTARIOS

La deficiencia de vitamina A es uno de los problemas de salud pública en muchos países en desarrollo, aunque el Grupo Consultor Internacional de la Vitamina A en el Acuerdo de Annecy para la Apreciación y el Control de la deficiencia de vitamina A recomendó abordar el término de Deficiencia de vitamina A subclínica y usar el término de Desordenes por Deficiencia de Vitamina A para referirse a todas las alteraciones fisiológicas causadas por un estado de vitamina A subclínico, que pueden manifestarse subclínicamente en depresión de la respuesta inmunitaria, movilización férrica deficiente y, en el aumento de la mortalidad y morbilidad debido a enfermedades infecciosas, retardo del crecimiento, anemia y xeroftalmía.

En Latinoamérica, la prevalencia de los Desordenes por Deficiencia de Vitamina A no están bien documentados, sin embargo las manifestaciones subclínicas son prevalentes (1)(3)(15)(16)(17). En niños con este desorden, aún los adecuadamente eutróficos, existe un 20-30% con mayor riesgo de presentar infecciones que incluso pueden llegar a la muerte, al estar limitada la respuesta del sistema inmune (5).

Es conocido además cómo las infecciones tienen una repercusión determinada sobre el estado nutricional, sobre todo en las edades comprendidas entre el primer año de vida y los cinco años, dado que la lactancia materna que se practica con mayor éxito cada vez más, ha permitido de una u otra forma la disminución de la morbi-mortalidad en los lactantes (2). Sin embargo la influencia que adquiere la nutrición sobre el funcionamiento del sistema inmune es quizá una relación mucho más difícil de identificar en el campo clínico. Es necesario recordar, que la Organización Mundial de la Salud, atribuye gran parte de la morbi-mortalidad pediátrica a la relación desnutrición-infección, debido al sinergismo que ambas entidades tienen.

Los alimentos van a proveer de los nutrientes adecuados que permitan desarrollar y mantener el sistema inmune, y el desequilibrio de los mismos pueden ocasionar trastornos que van a afectar la capacidad de respuesta de dicho sistema. Debido a esto

la Organización Mundial de la Salud, desarrolló programas e investigaciones a fin de evaluar de una manera objetiva los estados nutricionales para identificar la malnutrición proteica-calórica en niños, en donde la asociación con padecimientos infecciosos era evidente, generando políticas gubernamentales a favor de este sector de la población afín de reducir la consecuencia de dicho binomio desnutrición-infección, que se traducía en una morbi-mortalidad elevada. Es posterior a ello, que comienzan a reportarse alteraciones en la respuesta inmune celular y humoral causada por deficiencias específicas de ciertos nutrientes, como ácidos grasos esenciales, vitaminas (ácido ascórbico, ácido fólico, piridoxina, retinol, riboflavina y tocoferol), y elementos inorgánicos (cobre, hierro, magnesio, selenio y zinc), cuya carencia puede conducir a un mayor riesgo de infecciones y de que éstas sean más prolongadas y severas, de preferencia en los grupos etáreos más vulnerables, como lo son la población infantil entre el año y los cinco años.

La suplementación segura de suplementos de vitamina A, así como otras vitaminas y oligoelementos, con el objetivo de optimizar el estado antioxidante, deberá hacerse tomando en cuenta el estado nutricional del niño, su patrón de alimentación, la toxicidad de las mismas, las posibles interacciones cuando se administran concomitantemente con otros fármacos y finalmente el costo que implicaría su uso. A pesar que una dieta balanceada constituye el aporte seguro y eficaz para cubrir las recomendaciones fisiológicas, sabemos que en la realidad, ninguna familia puede asegurar ésta, por lo que una suplementación será exitosa, en la medida que se realice en el momento oportuno, garantizando además la ausencia de efectos tóxicos en el individuo.

El uso de megadosis de vitamina A, en comparación con dosis bajas, está relacionada con la presencia de pseudo tumor cerebral, por lo que se administró diariamente por un total de 8 tomas hasta alcanzar la megadosis de 400,000. No se consideró dosis bajas por largo tiempo, pues por experiencia se sabe que esto forma condiciona el abandono de la mayor parte del cumplimiento del tratamiento, como sucede en el control de enfermedades crónicas como es el caso del asma.

Al querer evaluar la suplementación de vitamina A en al forma de retinol, mediante el uso de megadosis, y cómo influenciaría esta dosis en la presentación de cuadros de los problemas prevalentes de la infancia en nuestro medio, los cuales son la Enfermedad

Diarreica, la Infección Respiratoria Aguda, y, el Síndrome Bronquial Obstructivo, es que se desarrollo este proyecto de investigación, considerando que se suministraría esta megadosis a una población aparentemente sin problemas evidentes nutricionales de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de Salud, mediante la valoración Z de las relaciones Peso/Edad, Talla/Edad y Peso/Talla.

Al iniciar el estudio, se demuestra que no había diferencias significativas entre el grupo control y que recibiría las megadosis de retinol, en cuanto a edad, peso y talla, por lo tanto son grupos comparables, y que, al existir alguna diferencia al final de trabajo, debería ser por algún elemento que se haya administrado a un grupo, en este caso retinol. De igual manera, al evaluar el estado nutricional de ambos grupos, los dos se encontraban en un rango normal de $-2Z$ a $+2Z$, por lo que no había clínicamente alteraciones del estado nutricional que pudiera explicar las diferencias en la presentación de cuadros de las enfermedades prevalentes al final del estudio.

Se hizo una evaluación de las veces que se ingería alimentos con contenido de vitamina A, no existiendo tampoco diferencias entre ambos grupos. No se evaluó cantidades sino sólo frecuencia, ya que las porciones de alimentos ingeridos tendrían que ser administradas directamente para tener un dato exacto, dado que el contenido de una porción varia de familia en familia, además resulta casi imposible determinar qué “porción” diaria que cada niño está recibiendo.

La diarrea es una causa frecuente de la morbilidad entre los mayores de 1 año y menores de cinco años, y se acepta que en promedio estos niños presentan entre 4 a 8 cuadros por año, y que cada cuadro en promedio dura entre 5 a 7 días. Si a esto asociamos la costumbre de quitar muchos alimentos, como la leche, vegetales, etc., creencia que lamentablemente es estimulada aún por muchos profesionales de salud, veremos cómo se traduce esto en una deficiente ingesta de nutrientes, oligoelementos y vitaminas, lo cual a su vez influirá en una deficiente respuesta del sistema inmune de dichos pacientes.

Se han realizado estudios sobre la suplementación de vitamina A en pacientes con cuadros de diarrea aguda (22), muchos de ellos contradictorios (37)(46); sin embargo la literatura se refiere casi exclusivamente a pacientes con cuadros de enfermedad

diarreica aguda y en menor porcentaje a casos con problemas diarreicos crónicos (34)(35)(36)(37). La carencia de cualquier impacto significativo de los suplementos de la vitamina A en la morbilidad de cuadros de diarrea aguda es constante en algunos estudios, habiéndose demostrado efectos insignificantes en la recuperación clínica de pacientes afectados por diarrea aguda (28)(39)(41)(45).

Recientemente se ha observado que la baja dosis diaria de suplementos de vitamina A a niños desnutridos produce un mejor efecto en la recuperación de enfermedades agudas y también en la prevención de enfermedades infecciosas entre los menores de cinco años. Sin embargo, las limitaciones de los estudios incluyeron una muestra pequeña, retraso en la evaluación de retinol después de la suplementación de los otros. Así, la OMS estimó que se deben realizar nuevos estudios al respecto.

En nuestro estudio, se inició la suplementación en momentos que el paciente se encontraba clínicamente sano, y se evaluó la presentación de cuadros relativos a esta enfermedad en ambos grupos a lo largo de 6 meses.

Al final del periodo de evaluación, se ha objetivado que el número de enfermos ($p < 0.01$) así como el número de episodios ($p < 0.01$) de enfermedad diarreica aguda fueron menores en el grupo que recibió retinol, excepto en el último mes de estudio, siendo en ambos casos una diferencia estadísticamente significativa.

La Infección Respiratoria Aguda, que es otra de las causas de morbi-mortalidad en nuestro medio, en especial en las zonas de extrema pobreza, es otra de las patologías prevalentes de la infancia. En forma similar, los estudios realizados siempre han tenido relación a eventos agudos con resultados contradictorios (35)(45)(46). La evidencia de varias investigaciones no sugiere hasta el momento una reducción significativa con la suplementación de la vitamina A en la morbi-mortalidad así como tampoco en la evolución del cuadro clínico de los problemas respiratorios agudos en los niños (26) (30) (44) (45) (47) (48) (49).

En nuestro trabajo, al comparar la presentación de casos de Infección Respiratoria Aguda en el período de estudio de 6 meses, muestra que el número de niños que se enfermaron ($p < 0.01$), así como el número de episodios ($p < 0.01$) fue menor en los niños

que recibieron la megadosis de retinol, comparada al grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa.

El Síndrome Bronquial Obstructivo, es un trastorno crónico de la vía aérea caracterizado por inflamación e hiperactividad a diversos estímulos. La inflamación persistente y las frecuentes exacerbaciones se asocian a cambios epiteliales, como denudación del epitelio de la vía aérea, engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de las glándulas mucosas e infiltración de la mucosa y de la mucosa con eosinófilos y células mononucleares. La reparación de éstos y otros cambios estructurales es esencial en el alivio sintomático de la entidad.

Las modificaciones epiteliales en los problemas obstructivos alteran la función normal de barrera y predisponen a infecciones virales, bacterianas y a obstrucción, al aumentar la reactividad bronquial en personas susceptibles. La reparación de éstos y otros cambios estructurales es esencial en el alivio sintomático de la entidad. La vitamina A es importante en la estabilidad de la membrana celular, influyendo en el crecimiento y en la reparación de las células epiteliales.

La evidencia en efectos de la vitamina A y/o del β -caroteno también se limita, con algunos estudios transversales recientes sugiriendo un efecto protector (25), pero sin ninguna relación con los problemas obstructivos en estudios longitudinales.. Aparte de los estudios con ozono se conoce de estudios randomizados al azar donde se encuentra evidencia de la protección contra la broncoconstricción ejercicio-inducida después de una semana con la suplementación de una fuente natural de la vitamina A, o de alimentos ricos en contenido de licopeno.

Hay estudios que ya han demostrado una correlación negativa con los niveles de la vitamina A del suero y la prevalencia de asma severo (24), el cual es un problema obstructivo, sin embargo los ensayos terapéuticos son necesarios para probar si los niveles bajos de la vitamina A contribuyen a la severidad de dicho cuadro obstructivo y además a responder a la pregunta sobre la utilidad clínica de la suplementación de la vitamina A en niños con dichos cuadros.

También hay estudios que sugieren que algunos elementos antioxidantes como la vitamina C, el caroteno, el magnesio, y el selenio fueron asociados a la reducción en el predominio del asma, ya que pueden prevenir o limitar la respuesta inflamatoria en las vías aéreas reduciendo la respuesta oxidativa e inhibiendo la peroxidación lipídica (50)(51)(52)(53)(54).

En el estudio realizado se encontró que el número de niños que se enfermaron ($p < 0.01$) con cuadros de Síndrome Bronquial Obstructivo así como el número de episodios ($p < 0.01$) fue menor en el grupo que recibió la megadosis de retinol con respecto al grupo control con una diferencia estadísticamente significativa.

Finalmente, al evaluar en conjunto estas tres patologías: Enfermedad Diarreica Aguda, Infección Respiratoria Aguda y Síndrome Bronquial Obstructivo, que se consideran como enfermedades prevalentes de la infancia, se evidencia que en el periodo estudiado de 6 meses, el número de niños que recibieron megadosis de retinol se enfermaron menos ($p < 0.01$); así como el número de episodios de estas enfermedades fue menor en el grupo que recibió retinol ($p < 0.01$), en comparación al grupo que no lo recibió.

Durante el tiempo de seguimiento en los niños que recibieron la megadosis de retinol, no se reportó ningún síntoma o signo que pudiera considerarse como una complicación por el uso de dicha megadosis.

CONCLUSIONES

PRIMERA: En el grupo que recibió megadosis de retinol se observó que el número de niños que enfermó con Enfermedad Diarreica Aguda, así como el número de episodios de la misma, fue menor en relación al grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa.

SEGUNDA: En el grupo que recibió megadosis de retinol se observó que el número de niños que enfermó con Infección Respiratoria Aguda, así como el número de episodios de la misma, fue menor con respecto al grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa.

TERCERA: En el grupo que recibió megadosis de retinol se observó que el número de niños que enfermó con Síndrome Bronquial Obstructivo, así como el número de episodios del mismo, fue menor con respecto al grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa.

CUARTA: El uso de megadosis de retinol ha demostrado su efectividad en prevenir las enfermedades prevalentes del grupo poblacional entre el año y cinco años de edad, con una diferencia estadísticamente significativa, con respecto a aquellos niños que no lo recibieron.

QUINTA, No se observó alguna reacción indeseable durante el periodo de seguimiento en los niños que recibieron la megadosis de retinol como suplemento.

SUGERENCIAS

- PRIMERA: Si bien es cierto que existe la política en salud de suplementar con Vitamina A la población pediátrica para prevenir la ceguera por xeroftalmia, dado los hallazgos del estudio realizado, es importante considerar adicionalmente en la política de salud actual, la prevención de las enfermedades prevalentes en la infancia, mediante la suplementación de megadosis de retinol cada seis meses, lo que permitiría disminuir las altas tasas de morbi- mortalidad existentes en nuestro país.
- SEGUNDA: Desarrollar un proyecto de investigación que permita evaluar el efecto de la suplementación de megadosis de retinol en grupos poblacionales más numerosos y que considere no sólo a niños eutróficos sino también a niños con problemas nutricionales.
- TERCERA: Debe ser parte de la Política de Salud el incluir la suplementación de micronutrientes como la Vitamina C asociados a la suplantación de retinol.

BIBIOGRAFIA

1. **Instituto Nacional de Salud.** Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. Informe Nacional de Deficiencia de Vitamina A en menores de 5 años y mujeres en Edad Fertil. 1997-2001.
2. **Basu S, Paladins, K.** *Single megadose vitamin A supplementation of Indian mothers and morbidity in breastfed young infants.* Postgra. Med. J. 2003 Jul; 79(933):397-402.
3. **Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN)** Dirección Ejecutiva de Vigilancia Alimentaria Nutricional Monitoreo Nacional de Indicadores Nutricionales (MONIN) *Situación Nacional de la Nutrición del Hierro y Vitamina A.* Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. 2004.
4. **Illustrated Health Encyclopaedia.** *Hypervitaminosis A* the University of Florida Health System. Sands Health Care. United States 2005.
5. **Binkley, N., Krueger, D.** *Hypervitaminosis A and bone.* Nutr Rev 2000; 58:138-44.
6. **Lam, H., Chow, Ch., Poon, W.** *Risk of Vitamin A Toxicity From Candy-Like Chewable Vitamin Supplements for Children* Pediatrics Vol. 118 No. 2 August 2006, pp. 820-824
7. **Mason J, Rivers J, Helwig C.** *Recent trends in malnutrition in developing regions: vitamin A deficiency, anemia, iodine deficiency, and child underweight.* Food and Nutrition Bulletin, Vol. 26 no. 1, 2005
8. **Buddington, R; Buddington, K., Deng, D., Hemre, G., Wilson, R.** *A High Retinol Dietary Intake Increases its Apical Absorption by the Proximal Small Intestine of Juvenile Sunshine Bass.* J. Nutr. 132:2713-2716, September 2002
9. **Deming, D., Teixeira, S., Erdman, J.** *All-trans β -Carotene Appears to Be More Bioavailability than 9-cis or 13-cis β -Carotene in Gerbils Given Single Oral Doses of Each Isomer* Nutr. 132:2700-2708, September 2002.
10. **Harrison, H.; Hussain, M.** *Mechanisms Involved in the Intestinal Digestion and Absorption of Dietary Vitamin A* Journal of Nutrition. 131:1405-1408. 2001
11. **Arnhold, A., Nau, H., Meyer, S., Roothkoetter, H., Lampen, A.** *Intestinal Metabolism of excess Vitamin A Differs Following Vitamin A Supplementation and Liver Consumption Porcine* J. Nutr. 132:197-203, 2002.

12. **Tang, G., Qin, J., Dolnikowski, G., Russel, R.** *Short-term (intestinal) and long-term (postintestinal) conversion of β -carotene to retinol in adults as assessed by a stable-isotope reference method.* American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 78, No. 2, 259-266, August 2003
13. **Hix, J., Martinez, C., Buchanan, I., Morgan, J., Tam, M., Shankar, A.** *Development of a rapid enzyme immunoassay for the detection of retinol-binding protein* American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 79, No. 1, 93-98, January 2004.
14. **Axel, D., Frigge, A., Dittman, J., Runge, H., Spyridopoulos, I., Riesen, R., Viebahn, R., Karsch, K.** *All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells.* Cardiovascular Res 49(4):851-862. 2001
15. **Macías, C., Pita, G., Monterrey, P. Alonso, E., Ramos, M.** *Estado Nutricional de la vitamina A en niños cubanos de 6 a 24 meses de edad* Revista Cubana Aliment. Nutr: 16(2):95-104. 2002
16. **Fernández, T., Diniz, A., Cabra, P., Oliveira, R., Lóla, M., Silva, S., Kolsteren, P.** *Hipovitaminose A em pré-escolares de creches públicas do Recife indicadores bioquímico e dietético.* Rev. Nutr., Campinas, 18(4):471-480, jul/agos. 2005.
17. **Escobal, N., Lejarraga, H., Reybaud, M., Picasso, P., Lotero, J., Pita de Portela, M., Río del Gómez del Rió, M., Acosta, L.** *Déficit de vitamina A en una población infantil de alto riesgo social en Argentina* Arch Pediatr Urug. 2001; 72(4): 312-320.
18. **Russell, RM.** *The vitamin A spectrum: From deficiency to toxicity.* Am J Clin Nutr 2000; 71(4):878-884.
19. **Belloni, P. Garvin, L., Cheng-Ping, M., Bailey-Healy, I., Leaffer, D.** *Effects of all-trans-retinoic acid in promoting alveolar repair.* Chest 2000 117:235S.
20. **Musk, A. deKlerk, NH., Ambrosini, G. Eccles, J., Hansedn, J., Olsen, N., Watts, V., Lund, H., Pang, S., Beilby, J., Hobbs, M.** *Vitamin A and cancer prevention I: observations in workers previously exposed to asbestos at Wittenoom, Western Australia.* International Journal of Cancer 1998;75:355-361
21. **Morales, J., Sánchez, M., Linares, V., Nandi, E., Villalobos, C., Cashat, M., Avila, C.** *Condición nutricional y apoyo alimentario en niños con VIH.* Bol Méd Hosp Infant Méx 2002; Vol. 59(4):250-264.
22. **Valery, P., Torzillo, P., Boyce, N., White, A., Stewart, P., Wheaton, G., Purdie, D., Wakerman, J., Chang, A.** *Zinc and vitamin A supplementation in Australian Indigenous children with acute diarrhea: randomized controlled trial.* Med J Aust. 2005 May 16;182(10):530.

23. **Instantáneas.** *Los suplementos de vitamina A reducen los efectos adversos de la infección por VIH-1, de la malaria y de las diarreas infecciosas sobre el crecimiento infantil.* Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 11(2), 2002.
24. **Arora, P., Kumar, V., Batra, S.** *Vitamin A Status in Children with Asthma* Pediatric Allergy and Immunology September 2, 2003. 13:223-226
25. **Chuwars, P., Banhart, S., Blanc, P., Brondkin, C., Kullen, M., Kelly, T., Keogh, J., Ommen, G., Williams, J., Balmess, J.** *The protective effect of beta-carotene and retinol on ventilatory function in an asbestos-exposed cohort.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.1997, **155**:1066-1071
26. **Mahalanabis, D. Lahiri, M., Paul, D., Gupta, S., Wahed, M., Khaled, M.** *Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection.* Am J Clin Nutr. 2004 Mar; 79(3):430-6.
27. **Livera, G., Roullier-fabre, V., Pairault, C., Levacher, C., Habert, R.** *Regulation and Perturbation of Testicular Functions by Vitamin A (Review),* Reproduction (2002) 124, 173-180 ,
28. **Alarcón, K., Kolsteren, P., Prada, A., Chian, A., Velarde, R., Pecho, I., Hoerree, T.** *Effects of separate delivery of zinc or zinc and vitamin A on hemoglobin response, growth, and diarrhea in young Peruvian children receiving iron therapy for anemia.* Am J Clin Nutr. 2004 Nov;80(5):1276-82.
29. **Axel, D., Frigge, A., Dittmann, Spiridopoulos, I., J., Runge, H., Riessen, E. Viebahn, R., Karsch, K.** *All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells.* Cardiovasc Res 2001 49(4):851-862.
30. **Hadi, H., Dible, M., West, K.** *Complex interactions with infection and diet ay explain seasonal growth responses to vitamin A in preschool aged Indonesian children.* Eur J Clin Nutr. 2004 Jul; 58(7):990-9.
31. **Latham, M.** *Nutrición Humana en el Mundo en Desarrollo.* Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación Roma 2002.
32. **UNICEF** *Sesión Especial de las Naciones Unidas en favor de la Infancia* 8 de mayo de 2002..
33. **OPS/OMS.** *Visión integrada de la suplementación con vitamina A en las Américas.* Washington, DC: OPS/OMS; 2001. (HPP/HPN/MN/49-17).
34. **Freijoso, E., Cires, M., Silva, L., Delgado, I., Riverón, R., Ramírez, M.** *Guía para la práctica clínica de las enfermedades diarreicas agudas* Rev. Cubana Med Gen Integr 2003; 19(4).

35. **Andreozzi, V., Bailey, T., Nobre, F., Struchiner, C., Barreto, M., Assis, A., Santos, L.** *Random-Effects Models in Investigating the Effect of Vitamin A in Childhood Diarrhea.* *Ann Epidemiol.* 2005 Nov 18.
36. **Faruque A., Mahalanabis, D., Haque, S., Fuchs, G., Habte, D.** *Double-blind, randomized controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhea.* *Acta Paediatr* 1999; 88: 154-160.
37. **Valery, P., Torsillo, P., Boyce, N., White, A., Stewart, P., Wheaton, G., Purdie, D., Wakerman, J., Chang, A.** *Zinc and vitamin A supplementation in Indigenous children with Australian Indigenous with acute diarrhoea: a randomised controlled trial.* *Med J Aust.* 2005 May 16;182(10):530-5
38. **Rahmna, M., Vermund, S., Wahed, M., Fuchs, G., Baqui, A., Alvarz, J.** *Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children randomized double blind controlled trial.* *BMJ.* 2001 Aug 11; 323(7308):314-8.
39. **Rollins, N., Filteau, S., Elson, I., Tomkins, A.** *Vitamin A supplementation of South African children with severe diarrhea: optimum timing for improving biochemical and clinical recovery and subsequent vitamin A status.* *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Apr; 19(4):284-9.
40. **Mitra, A., Wahed, M., Chowdhury, A., Stephensen, C.** *Urinary retinol excretion in children with acute watery diarrhea.* *J Health Popul Nutr.* 2002 Mar; 20(1):12-7.
41. **Yurdakov, K., Ozmert, E., Yalcin, S., Lalely, Y.** *Vitamin A supplementation in acute diarrhea.* *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 2000 Sep;31(3):234-7.
42. **International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh** *High/Low Dose Vit A in Diarrhea/ALRI in Severe PEM* October 15, 2006 Last Updated: October 16, 2006.
43. **OMS - OPS** *Programa de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia Investigaciones operativas de AIEPI.* Washington DC: OPS; 2000.
44. **Si, N., Grytter, C., Vy, N., Hue, N., Pedersen, F.** *High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in Vietnamese children.* *Acta Paediatr.* 1997 Oct; 86(10):1052-5.
45. **Ni, J., Wei, J., Wu, T.** *Vitamin A for non-measles pneumonia in children.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20 ;(3):CD003700.
46. **Brown, N., Roberts, C.** *Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: a meta-analysis.* *Acta Paediatr.* 2004 Nov;93(11):1437-42
47. **Mahalanabis, D., Lahiri, M., Paul, D., Gupta, S., Wahed, M., Khaled, M.** *Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute*

- lower respiratory infection*1, American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 79, No. 3, 430-436, March 2004.
48. **Rodríguez, A., Hammer, D., Rivera, J., Acosta, M., Salgado, G., Gordillo, M., et al.** *Effects of moderate doses of vitamin A as an adjunct to the treatment of pneumonia in underweight and normal-weight children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Clin Nutr. 2005 Nov; 82(5):1090-6.
 49. **da Silva, R.** *Plasma vitamin A levels in deprived children with pneumonia during the acute phase and after recovery* J Pediatr 2005 Mar-Apr;81(2):162-8.
 50. **Fogarty A, Britton, J.** *The role of diet in the etiology of asthma.* Clin Exp Allergy 2000; 30:615–627.
 51. **Smit, H.** *Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and protective effects of food intake: from hypothesis to evidence.* Respir Res 2001;2:261–264
 52. **Harik-Khan, R., Muller, D., Wise, R.** *Serum vitamin levels and the risk of asthma in children.* Am J Epidemiol 2004; 159:351-357.
 53. **Neuman, N., Amotz, A.** *Prevention of exercise-induced asthma by a natural isomer mixture of beta-carotene.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82:549–553.
 54. **Gilliland, F.** *Children's Lung Function and Antioxidant Vitamin, Fruit, Juice, and Vegetable Intake* Am J Epidemiol 2003; 158:576-584
 55. **Alva, I., Blas, M., de los Santos, V., Grados, F., Gutiérrez, M.** *Prevalencia de la deficiencia de Vitamina A en menores de 5 años en una comunidad rural de la selva peruana.* Paediatrica 6(1) 2004.
 56. **Villamor, E., Fawzi, W.** *Effects of Vitamin A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes.* Clinical Microbiology Reviews, July 2005, p. 446-464, Vol. 18, No. 3.
 57. **Rodríguez, G., Macias, C., Terry, B., Serrano, G., Sainz de Ugarte, E.** *Suplemento con vitamina A de la dieta para escolares con régimen de internado en Cuba.* Rev Cubana Salud Pública 2004;30(3)

ANEXOS

ANEXO 1

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PREÁMBULO

Las investigaciones clínicas a principios del siglo pasado demostraron que la deficiencia de vitamina A en las personas se acompañaba de trastornos del crecimiento, sufrían infecciones más persistentes, y que presentaban más tarde manifestaciones oculares típicas.

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud clasifica a los países conforme a los datos relativos a la carencia subclínica y clínica vitamina A presente en la totalidad o parte del territorio. La deficiencia de vitamina A es un problema de salud pública en varios países, afectando principalmente a la población infantil, siendo en el Perú la prevalencia de esta deficiencia en niños menores de 5 años entre el 20%-50% (1) especialmente en las zonas de extrema pobreza..

En nuestro país, la prevalencia subclínica de vitamina A, definida como la presencia de retinol sérico $< 20\text{uU/dl}$ es más difícil de detectar y afecta principalmente y afecta principalmente a los menores de 5 años predisponiendo a los mismos a una mayor ocurrencia de enfermedades infecto contagiosas como la diarrea e infecciones respiratorias, incrementando el riesgo a morir, a riesgo de anemia y retardo de crecimiento (1) (2) (3).

La deficiencia de la misma se ha hecho bien patente en niños de países pobres a los cuales la administración de suplementos que la contenían ha conseguido eliminar parte de las enfermedades habituales que presentaban consiguiendo disminuir los índices de mortalidad. (2).

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 ENUNCIADO

MEGADOSIS DE RETINOL EN PREVENCIÓN DE DIARREA AGUDA, INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA Y SÍNDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO EN NIÑOS DE 1 A 5 AÑOS EN CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL III YANAHUARA ESSALUD AREQUIPA.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El problema de investigación se sitúa en el área general de Ciencias de la Salud en el área específica de Pediatría.

1.2.1 Área de Conocimiento

General: Ciencias de la Salud
Específica: Medicina Humana
Especialidad: Pediatría.

1.2.2 Análisis de las Variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	VARIABLE DEPENDIENTE
Megadosis de Retinol	Enfermedad Diarreica Aguda
	Infección Respiratoria Aguda
	Síndrome Bronquial Obstructivo

1.2.3 Operacionalización de las Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Megadosis de Retinol	Administración de Retinol	Dosis en U.I.	Nominal
Enfermedad Diarreica Aguda*	Aumento en la frecuencia y disminución de la consistencia normal de las heces en número de 3 a más.	Numero de casos	Ordinal
Infección Respiratoria Aguda*	Presencia de tos, secreción nasal, dolor de garganta, fiebre, roncós sin sibilantes.	Numero de casos	Ordinal
Síndrome Bronquial Obstructivo*	Presencia de sibilantes y roncantés a nivel pulmonar	Número de casos	Ordinal
Edad	Tiempo transcurrido en meses desde su nacimiento	Meses	Razón
Sexo	Características sexuales de la persona	Femenino Masculino	Nominal
Peso	Medida de la fuerza gravitatoria sobre un objeto	Kilos	Ordinal
Talla	Cuantificación de la medida de altura de un ser.	Centímetros	Ordinal

* Se tendrá en cuenta en número de episodios.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el efecto de la administración de megadosis de retinol en la prevención de las enfermedades diarreicas, respiratorias y síndrome bronquial obstructivo en niños entre 1 a 5 años de edad?

1.3.1 SUB-PROBLEMAS

- a) ¿Cuál es la prevalencia de enfermedades diarreicas en los niños estudiados?

- b) ¿Cual es la prevalencia de infecciones respiratorias en los niños estudiados?
- c) ¿Cuál es la prevalencia de Síndrome Bronquial Obstructivo en los niños estudiados?

1.4 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Según Altman, D. es un estudio experimental, porque se manipulan variables, hay una asignación aleatoria y se compara resultados, prospectivo porque se realiza la observación de los datos desde la variable que se hipotetiza como causa, hacia las variables que se proponen como efectos; y, longitudinal, porque la investigación la observación serán tomadas en distintas etapas en el tiempo.

1.5 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

1.5.1 RELEVANCIA HUMANA

En las sociedades modernas, se debe buscar garantizar el bienestar social, asegurando en el caso de la salud, los elementos necesarios a bien de garantizar la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Se incide constantemente en que las estrategias de prevención, son las formas más económicas de limitar los procesos infecciones tanto para el paciente como para la sociedad misma, y en el caso de los pacientes pediátricos, contribuye a la disminución de las altas tasas de morbi mortalidad infantil que caracterizan a nuestro país.

Es importante, no solo conocer que la suplementación de vitamina A evita los problemas de xeroftalmia, que son la causa principal de ceguera prevenible en el mundo, sino también como influye esta suplementación en la prevención de enfermedades prevalentes en la infancia.

1.5.2. RELEVANCIA CONTEMPORÁNEA

Es necesario la incorporación de nuestro país en el corto plazo, en el grupo de aquellos, que ya administran suplementación anual de vitamina A, siendo lo ideal alcanzar la administración de éstas en la forma de dos series al año.

La meta a largo plazo de la eliminación de la deficiencia de vitamina A antes de llegar a la próxima década, se logrará a través de diversas estrategias, como lo son la diversificación de los alimentos, el fortificarlos, y la administración de suplementos de vitamina A., éste ultima tiene una gran importancia, ya que es la forma más fácil de acceder a la población necesitada, dada las condiciones económicas y sociales del país.

1.5.3 RELEVANCIA ACADÉMICA

Durante muchos años, se ha sabido que la deficiencia de vitamina A se relaciona con incremento de la sensibilidad a infecciones bacterianas, parasitarias y virales. Se ha demostrado decremento de la resistencia a infecciones en muchos modelos de deficiencia de vitamina A en animales, e incluso el estado marginal en cuanto a vitamina A aumenta la gravedad de enfermedades infecciosas y la duración de las mismas.

Es importante el demostrar los beneficios de la suplementación de vitamina A, para la prevención de las enfermedades prevalentes de la infancia, ya que actualmente sólo existen trabajos relacionados a su administración en periodos agudos de enfermedad.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1 DEFINICIÓN

La vitamina A se conoce también como Retinol o Antixeroftálmica. Es un diterpeno ($C_{20} H_{32}$), que puede presentar dos formas moleculares: A1, A2. Es una vitamina liposoluble que se presenta en dos formas en la naturaleza: el retinol, procedente del reino animal y el beta-caroteno procedente del reino vegetal. Se denomina retinol a la provitamina A, y que puede convertirse al retinal y ácido retinoico, que son también formas activas de la vitamina A.

La vitamina A se encuentra en las verduras en la forma de beta-caroteno o provitamina A. Esta forma se encuentra en las plantas y es el precursor de la vitamina real. Los carotenos son formas de provitamina A, constituidos por pigmentos oscuros y coloreados que se encuentran en alimentos vegetales. Los carotenos más comunes son los beta-caroteno, alfa-caroteno, luteína, zeaxantina, licopeno, y cryptoxantinas. De los 563 carotenos identificados, menos que 10% son los precursores para la vitamina A.

Entre éstos, el beta-caroteno se convierte más eficazmente al retinol. El alfa-caroteno y beta-cryptoxantina también se convierten a la vitamina A, pero sólo la mitad de efectivo que el beta-caroteno, licopeno, luteína, y zeaxantina son carotenos que no tienen actividad como vitamina A, pero que tiene otros efectos en la salud.

2.2 NECESIDADES DIARIAS

Tabla 1

GRUPOS DE EDADES	Re por día
0 – 1 año	350
1 – 3 años	400
4 – 6 años	450
7 – 9 años	500
10 – 12 años	550
Adolescentes hombres de 13 – 15 años	700
Adolescentes mujeres de 13 a 15 años	600
Adolescentes hombres de 16 a 19 años	800
Adolescentes mujeres de 16 – 19 años	600

Tabla 1: Necesidades diarias Vitamina A

Las necesidades diarias se muestran en la tabla 1.

Dentro de los alimentos animales aparece con mayor proporción en el hígado, yema del huevo, pescados y en la mantequilla. La vitamina A se puede obtener a través los carotenos y especialmente del betacaroteno, que se encuentra en muchos alimentos

vegetales de color naranja, rojizo o amarillo, especialmente la zanahoria, la verdolaga las espinacas; la zanahoria el berro, la borraja, la albahaca, la calabaza, el tomate, el coriandro, los espárragos, el diente de león los pimientos, la sandía, los melones, las coles de Bruselas, los plátanos, las manzanas, las ciruelas, las naranjas, etc.

2.3. UNIDADES DE MEDIDA

Las vitaminas y minerales se expresan en general en miligramos (mg) o microgramos (mcg). Los valores de vitamina A se expresan de diferentes formas: inicialmente fue medido como UI (unidades internacionales), pero en 1974 en Estados Unidos se comenzó a medir con la denominación de Equivalentes de Retinol (RE). En el Perú se sigue usando la nomenclatura por unidades.

1 RE = 1 ug. retinol

1 RE = 6 ug. beta-carotenos

1 RE = 3.333 UI vitamina A

1 UI. = 0.3 ug retinol

1 UI. = 0.6 ug betacaroteno

2.4 TOXICIDAD DE LA VITAMINA A

Se presenta bajo dos formas (4) (5), aguda: provocada por un consumo excesivo de vitamina A en un período corto de tiempo; y, la crónica que sucede cuando el exceso de la vitamina se presenta a lo largo de un período más prolongado.

En lactantes la ingesta súbita de demasiada vitamina A puede desarrollar una fontanela prominente síntomas de hipertensión endocraneana (seudotumor cerebral), también es común que se presenten vómitos y somnolencia. En niños mayores los síntomas son menos específicos; se puede presentar dolor de cabeza, cambios visuales y alteración de la conciencia que sugieren la presencia de pseudotumor cerebral. Otros síntomas pueden abarcar náuseas, vómitos, mareos y visión borrosa.

La toxicidad crónica por vitamina A se desarrolla después de tomar demasiada cantidad de esta vitamina durante períodos prolongados. Es común que se presente dolor óseo e

hinchazón de los huesos, asociados a menudo con altos niveles de calcio en la sangre. Otros síntomas son pérdida de cabello, colesterol elevado, daño hepático y problemas visuales. Los síntomas son frecuentemente sutiles y pueden incluir fatiga, malestar y náuseas.

En los niños, la hipervitaminosis A puede provocar craneotabes. Son comunes los síntomas de irritabilidad, disminución del apetito, prurito cutáneo y poco aumento de peso. Además, puede haber cambios en la piel con seborrea y agrietamiento de las comisuras labiales.

Las intoxicaciones derivadas de la ingestión de una dosis alta de origen alimentario son excepcionales. Por un consumo inadecuado de suplementos vitamínicos se describe: descamación de la piel, dolor abdominal y vómitos, los síntomas desaparecen al dejar de tomarlas. Tomada a través de los alimentos vegetales resulta imposible llegar a la intoxicación. La ingestión de muchos alimentos que contienen betacaroteno puede producir una coloración amarillenta de la piel que resulta inocua y que desaparece cuando se deja de ingerirlos en tanta cantidad.

Tomada en forma de suplementos, si estos superan las dosis permitidas pueden resultar tóxicos. Así, se ha comprobado como dosis de 500.000 UI pueden producir los síntomas anteriormente mencionados. Una dosis de 2.000.0000 UI por Kg. / peso en adultos o 25.000.000 en niños puede producir la muerte. (6)

2.5 LABORATORIO Y DIAGNOSTICO

La deficiencia de vitamina A es indetectable en la fase preclínica, excepto si existe una historia de ingesta inadecuada. Los niveles de retinol en el plasma caen, cuando los depósitos del hígado están vacíos.

El rango normal es 20 a 80 $\mu\text{g/dL}$ (0.7 a 2.8 $\mu\text{mol/L}$); 10 a 19 $\mu\text{g/dL}$ (0.35 a 0.66 $\mu\text{mol/L}$) es bajo, y $<10 \mu\text{g/dL}$ ($<0.35 \mu\text{mol/L}$) es deficiente.

El promedio del retinol unido a las proteínas (RBP) es 47 $\mu\text{g/mL}$ para los varones adultos y 42 $\mu\text{g/mL}$ para las hembras adultas., a la edad de 10 años, el rango es 20 a 30 $\mu\text{g/mL}$.

El nivel plasmático de vitamina A y de RBP cae en infecciones agudas.

2.6 SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA A

El aumentar el consumo de vitamina A en la población infantil tiene los siguientes efectos:

- Reduce un 50% la tasa de mortalidad por sarampión.
- Reduce un 40% la tasa de mortalidad por diarrea.
- Reduce un 25% la tasa de mortalidad total.
- Disminuye la gravedad de las enfermedades prevalentes de la Infancia.
- Alivia el trabajo de los servicios de internación y atención a pacientes ambulatorios.
- Reduce el número de hospitalizaciones.
- Contribuye al bienestar de la niñez y familias.
- Previene la xeroftalmía.
- Puede reducir los defectos congénitos.
- Puede reducir las tasas de mortalidad materna.
- Puede prevenir algunos tipos de cáncer como los de los tejidos epiteliales: piel y mucosas.
- Es eficaz en función de costos: cada cápsula es barata, reduce los costos de salud al disminuir la cantidad de visitas a los hospitales y centros asistenciales, y lo más importante puede integrarse a los programas de salud pública y de inmunizaciones.

2.7 PROFILAXIS

En el Consenso de Copenhagen (7) de 2005 se reafirmó, por los mayores economistas mundiales, que invertir en micronutrientes es una de las intervenciones más costo-efectiva disponible en salud pública. Los retornos en invertir en nutrición y en particular en micronutrientes son muy altos y grandes impactos de desarrollo pueden ser logrados.

La xeroftalmia es la principal causa de ceguera en lo infantes en los países en vías de desarrollo, donde las dosis profilácticas de 66,000 ug (200,000 UI) de vitamina A

administradas junto a aceite, se recomiendan cada 3 a 6 meses entre los 1 y 4 años de edad. La dosis es la mitad para menores de 1 año.

2.8 TRATAMIENTO

Siempre debe establecerse la etiología de la deficiencia de vitamina A. las dosis terapéuticas deben darse como vitamina A 20,000 ug (60,000 UI) por dos días luego de 7 días repetir la dosis. En la presencia de vómitos o mala absorción, se debe dar la vitamina A por vía intramuscular. Después de esto, 3,200 a 8,000 μg (10,000 a 25,000 UI)/día se da oralmente en tres dosis como el aceite de hígado de bacalao, el aceite de la palma, u otro concentrado.

La administración diaria prolongada de dosis grandes, sobre todo a los infantes, debe evitarse porque puede resultar toxica. Durante el embarazo y lactación, profiláctico a dosis terapéuticas dos veces no deben exceder el RDA para evitar el posible daño al feto.

El efecto de la vitamina A es más intenso durante los primeros tres años de vida y luego en las mujeres embarazadas más necesitadas de vitaminas y minerales, tanto para ellas mismas como para el feto.

2.9 METAS DE UNICEF PARA REDUCIR LA DEFICIENCIA DE VITAMINA

Debe ser un objetivo de política de salud, cumplir con la meta de UNICEF de eliminar la carencia de vitamina A para el año 2010.

Para el 2005, se esperaba aumentar este número a 20 países que tengan programas sostenibles de vitamina A. La meta a largo plazo es eliminar la deficiencia de vitamina A antes de 2010. Esto se lograra mediante tres estrategias: diversificar los alimentos, fortificarlos y administrar suplementos de vitamina A.

La Organización Mundial de Salud (OMS) ha establecido pautas de dosis: cada niño de entre seis y 11 meses tiene que recibir 100.000 unidades internacionales (UI) de vitamina A. Esto aumenta a 200.000 UI cada seis meses desde los 12 a los 59 meses de

edad. En el Perú no se tiene según la UNICEF información de la deficiencia de vitamina A.

2.10. METABOLISMO DE LA VITAMINA A

2.10.1. ABSORCIÓN

Al ingerirse la vitamina A preformada y los carotenoides, éstos son liberados de la proteína en el estómago por proteólisis. Luego se agregan a lípidos y pasan a la parte superior del intestino delgado. Las grasas y las proteínas en los alimentos y sus productos hidrolíticos estimulan la secreción de la bilis a través de la secreción de la hormona colecistocinina. Esto emulsiona los lípidos y promueve la formación de micelas que tienen grupos lipófilos en el interior y grupos hidrófilos en el exterior, de esta manera, se facilita la absorción de la grasa.

Las sales biliares estimulan la lipasa pancreática y otras esterasas que hidrolizan los ésteres de retinilo en los enterocitos. El producto de la hidrólisis, retinol, es bien absorbido (70–90%) por las células de la mucosa intestinal.

Los carotenoides de provitamina A pasan inalterados a las células de la mucosa. Una parte de cada uno, junto con los carotenoides que no son provitamina, pasa inalterada a la linfa y a la sangre. El resto experimenta la división de la molécula por una enzima 15,15'-dioxigenasa específica dentro de la célula de la mucosa intestinal (8)

Este proceso también puede tener lugar dentro del hígado y algunos otros tejidos. La división simétrica de la molécula de b-caroteno produce dos moléculas de retinal, el cual se reduce y esterifica a éster de retinilo en gran medida. Parte de la división es asimétrica y produce menos retinal. En la práctica, el b-caroteno y otros carotenoides de provitamina A tienen sólo una fracción de la actividad del retinol (9).

El retinol es esterificado dentro de las células de la mucosa antes de ser incorporado a los quilomicrones. En este proceso, un tipo específico de Proteína Celular Fijadora de Retinol (CRBPII) transporta el retinol liposoluble a través de los medios acuosos y lo entrega a la enzima Lecitina: Aciltransferasa de Retinol (LRAT). Esta parece ser la

enzima intestinal principal que esterifica normalmente el retinol y luego lo entrega a los quilomicrones.

En función del consumo de vitamina A en el régimen alimentario, cerca del 10% no es absorbido, 20% aparece en las heces a través de la bilis, 17% se excreta en la orina, 3% se libera como CO₂, y 50% se almacena en el hígado.

2.10.2. TRANSPORTE AL HÍGADO

Los quilomicrones son agregados de miles de moléculas de triglicéridos y fosfolípidos con vitaminas liposolubles, incluidos ésteres de retinilo y carotenoides, ésteres de colesterol y algunas apolipoproteína. Estos pasan a la linfa y luego a la circulación general y se dividen, en cierta medida, para producir fragmentos de quilomicrones. Casi todos los ésteres de retinilo permanecen con los fragmentos de quilomicrones, que son eliminados principalmente por el hígado.

Estudios recientes han demostrado que los fragmentos de quilomicrones también entregan ésteres de retinilo a los tejidos del pulmón, a algunos otros tejidos y a algunas células cancerosas. En estos sitios se convierten en ácido retinoico, el cual puede usarse para la regulación de la expresión de genes.

2.10.3. METABOLISMO EN EL HÍGADO

En el hígado la mayor parte de la vitamina A de los fragmentos de quilomicrones en forma de ésteres de retinilo es captada por los hepatocitos. Allí, los ésteres se hidrolizan y después de procesarse en los endosomas, el retinol se transfiere al retículo endoplásmico. En este punto se une a la Proteína Fijadora del Retinol (RBP) y, después de que este complejo ingresa al complejo de Golgi, se secreta de la célula (10).

A falta de retinol, el hígado retiene RBP y tiende a acumularla. Este fenómeno mal comprendido forma la base de las pruebas de Respuesta Relativa a una Dosis (RDR) del estado nutricional de vitamina A. La mayor parte del éster de retinilo captado por los hepatocitos, se transfiere en forma de retinol ligado a la RBP a otro tipo de células hepáticas llamadas células de Kupffer.

El almacenamiento de vitamina A como ésteres de retinilo parece ser su función principal. También producen colágena tipo III, que cuando se produce en exceso puede contribuir a una forma de cirrosis del hígado. Del 50 al 80% de la vitamina A en el cuerpo se encuentra en el hígado. Del 90 al 95% de esta se localiza en las células de Kupffer y el 98% en forma de ésteres de retinilo, principalmente como palmitato. Esta reserva es normalmente suficiente para varios meses. El retinol ligado a la RBP se libera de las células de Kupffer y de las células parenquimales (11).

2.10.4. TRANSPORTE A OTRAS CÉLULAS

El retinol en el plasma ligado a la proteína fijadora del retinol (RBP) se asocia casi enteramente también con otra proteína, la Transtirretina (TTR). La formación de este complejo reduce la pérdida de retinol en el filtrado glomerular.

En los adultos bien alimentados la concentración total de RBP en plasma es de 1,9 a 2,4 mmol/l (40–50 mg/ml). El valor para los niños es aproximadamente el 60% del valor de los adultos. La malnutrición calórico-proteica, las infecciones e infestaciones parasitarias bajan las concentraciones de RBP y estas deben ser utilizadas con cuidado al evaluar el estado nutricional de vitamina A (12).

La RBP es miembro de una familia de proteínas cuyo conocimiento está en rápido crecimiento. Esta familia incluye proteínas que se unen a otras moléculas liposolubles. Este grupo de proteínas se denomina la superfamilia lipocalina. El retinol se recicla ampliamente entre el plasma, el hígado y otros tejidos. Actualmente se considera que la mayor parte de la utilización irreversible del retinol es un tipo de desintoxicación y sólo una fracción pequeña está en funcionamiento. Pueden detectarse cantidades pequeñas de otros retinoides en el plasma, incluido el todo-trans ácido retinoico. Estos pueden desempeñar un papel funcional.

Existe una gran variedad de moléculas para el transporte extracelular de los retinoides y los carotenoides.. Se observará que no existe ninguna proteína específica portadora para los carotenoides. Las concentraciones de carotenoides en el plasma dependen en gran medida del régimen alimentario.

Contrariamente al retinol, los carotenoides de provitamina A en el plasma son significativamente más altos en las mujeres que en los hombres.

2.10.5. CAPTACIÓN CELULAR

Parte del retinol puede ingresar en las células por difusión, pero los datos indican que la mayor parte es captada por receptores de RBP de la membrana, los cuales están siendo caracterizados actualmente.

Los carotenoides son transportados principalmente en el plasma por Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) e ingresan en células que llevan el receptor de LDL. Dentro de las células hay muchas proteínas que fijan específicamente retinoides y los dirigen a enzimas específicas. Estas proteínas al igual que la RBP también pertenecen a una familia con otros miembros (13)

Se sabe que la forma activa de la vitamina A varía en diferentes tejidos. El 11-cis retinal está unido covalentemente a opsinas en la función de la visión. El ácido todo-trans retinoico está unido en forma no covalente a Receptores Nucleares de Ácido Retinoico (RAR) en la regulación de la transcripción de genes. Más recientemente, se ha indicado que el ácido 9-cis retinoico fija y activa los tres Receptores Nucleares X (RXR) que son factores de transcripción dependientes del ligando. Se ha indicado que el ácido retinoico no puede sustituir todos los efectos del retinol en la regulación del crecimiento (14). Otros metabolitos también pueden desempeñar funciones biológicas, pero es necesaria más investigación en esta área.

2.10.6. INDICADORES DEL ESTADO DE LA VITAMINA A

No hay ningún aspecto en relación al peso y la talla que pueda vincularse específicamente con la deficiencia de vitamina A. Aunque es útil dividir la evaluación de la vitamina A como subclínica y clínica, es difícil describir en el sujeto de por sí el término subclínico, justamente por no haber signos evidentes de déficit de vitamina A.

Algunos indicadores del estado de vitamina A abarcan esta línea divisoria entre subclínico y clínico. Este es el caso tanto para la deficiencia de la función de los

bastoncillos retinianos como para la histología de la conjuntiva bulbar anormal subclínicas de deficiencia de vitamina A y las pruebas que se han desarrollado para ellas.

Posteriormente se volvió evidente que la deficiencia subclínica estaba asociada con un aumento importante de la mortalidad entre niños pequeños, surgió la necesidad para la investigación de métodos fiables para la evaluación del estado nutricional de la vitamina A nivel subclínico.

A. INDICADORES PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LA VITAMINA A NIVEL SUBCLÍNICO

A. 1 EVALUACIÓN INDIRECTA DE LAS RESERVAS CORPORALES

Se sabe que la apo-RBP (proteína fijadora de retinol) se acumula en el hígado cuando el retinol es escaso. Una vez que el retinol está disponible, se libera todo-RBP a la circulación. Este fenómeno es la base de las pruebas de respuesta relativa a una dosis. La magnitud del retinol liberado desde el hígado cuando se administra una dosis de prueba es proporcional al grado de previa afección del hígado.

- **RESPUESTA RELATIVA A UNA DOSIS (RDR).**

Se mide el retinol sérico en ayunas (A0). Se administra oralmente vitamina A en forma de éster de retinilo en solución oleosa a razón de 450–1000 mg. Cinco horas después de la administración, se vuelve a medir el retinol sérico (A5).

La Respuesta Relativa a una Dosis (RDR) se calcula del siguiente modo :

- **$RDR = (A5 - A0) \times 100 / A5$**

Si el resultado del cálculo es >20%, la prueba se considera positiva, es decir las reservas son deficientes.

Se ha indicado que un resultado del 20% en la prueba es aproximadamente equivalente a una reserva hepática de 0,07 mmol/g. Para esta prueba se requieren dos muestras de sangre.

- **RESPUESTA RELATIVA A UNA DOSIS MODIFICADA (MRDR).**

Esta prueba emplea un metabolito de la vitamina A, el acetato 3,4-dideshidrorretinilo (DR, también conocido como deshidrorretinol, vitamina A2). Si las reservas hepáticas de vitamina A son bajas, el DR se fija a la RBP y aparece en el suero después de que se administra una dosis de prueba.

Se administra una dosis oral única de DR y sólo se requiere un análisis de sangre 4 a 6 horas después de la dosis. Se miden las concentraciones séricas de retinol (SR) y deshidrorretinol (SDR). La razón molar se calcula de la siguiente manera:

$$\text{MRDR} = \text{SRD} / \text{SR}$$

Se considera que un valor de la Respuesta Relativa a una Dosis Modificada (MRDR) es anormal cuando el valor obtenido es $> 0,06$.

- **RESPUESTA SÉRICA A UNA DOSIS A LOS 30 DÍAS (+S30DR).**

Esta prueba es análoga a la RDR pero la segunda muestra de sangre se toma de 30 a 45 días después de la primera. Se ha empleado al nivel de población y se ha usado para vigilar la eficacia de los programas de intervención a fin de mejorar el estado nutricional de vitamina A.

❖ **Ventajas**

Se sabe, a partir de investigaciones en animales de laboratorio, que en estudios de agotamiento los niveles de vitamina A en el hígado disminuyen de manera constante durante un tiempo considerable antes de que los niveles de retinol sérico empiecen a descender y más aun antes de que cualquier cambio funcional o estructural empiece

a producirse. Por consiguiente, estas pruebas parecen ser buenas medidas para la deficiencia subclínica de vitamina A.

❖ **Inconvenientes**

Se requieren muestras de sangre. En muchas poblaciones esto puede ser inaceptable por razones culturales. Además la proteína fijadora de retinol se encuentra entre varias proteínas que participan en la reacción de fase aguda en infecciones e inflamaciones. La liberación de RBP del hígado es reprimida por varios factores que tienen probabilidad de ser ampliamente prevalentes en las comunidades estudiadas. Estos incluyen infecciones agudas y crónicas e infestaciones parasíticas y malnutrición calórico-proteica.

• **DILUCIÓN DE ISÓTOPOS**

Esta técnica, que mide las reservas totales del cuerpo directamente, sin embargo el isótopo y el equipo requerido para medirlo generalmente no están disponibles. Además, las muestras de sangre tienen que recogerse varias semanas después de la administración del isótopo.

• **RETINOL SÉRICO**

El nivel de retinol sérico está bajo control homeostático en una gama amplia de reservas del cuerpo y refleja estas reservas sólo cuando son muy altas o muy bajas. Por lo tanto, una concentración sérica aislada de retinol no es un indicador exacto del estado de nutrición de la vitamina A. Se utiliza mejor para las poblaciones cuando una distribución de frecuencias puede proporcionar información útil acerca del estado de una población y acerca de la respuesta a un programa de intervención

El informe de la OMS de 1996 recomendó conservar el valor bajo de 0,70 mmol/l y considerar esto compatible con la presencia de un estado de deficiencia subclínica. Se propusieron los siguientes límites: <10% leve; entre 10–20% moderada, y >20% grave.

- **CONCENTRACIÓN DE VITAMINA A EN LA LECHE MATERNA**

Por mucho tiempo se ha sabido que la concentración de vitamina A en la leche materna de mujeres desnutridas es baja. Este indicador tiene las ventajas de no ser invasivo, de ser fácilmente aceptable y la muestra es fácil de obtener. Es importante seguir métodos estandarizados para colectar la muestra, y debe acordarse el método de expresión de la concentración de la vitamina A.

Los resultados hasta la fecha indican que, en poblaciones con suficiente vitamina A, las concentraciones promedio en la leche materna varían entre 1,75 y 2,45 mmol/l. En una población con deficiencia de esta vitamina los valores están por debajo de 1,4 mmol/l. Se sugiere que el límite de la deficiencia en una población sea <1,05 mmol/l. Las tasas de prevalencia propuestas son <10% leve; 10–<25% moderada; > 25% grave.

- **INDICADOR HISTOLÓGICO.**

Los cambios anormales que se producen cuando se carece de vitamina A se han documentado mejor para la conjuntiva y en menor grado para la córnea. Brevemente, existe un proceso de secado (xerosis) que puede, en último término, ocasionar la aparición de las manchas de Bitot. El primer cambio visible a simple vista, llamado xerosis conjuntival es mucho menos distintivo. Esto a su vez está precedido por grados menores de cambio que se encuentran en el nivel subclínico.

Con la introducción de la técnica Citología de la Impresión Conjuntival (CIC) y una modificación denominada Citología de la Impronta con Transferencia (ICT) posibilitó el estudio de estos cambios muy tempranos bajo el microscopio.

La prueba tiene buena aceptación para la aplicación en niños mayores de 3 años de edad, aproximadamente, pero ha planteado problemas en niños más pequeños. La presencia de conjuntivitis aguda y tracoma interfieren con el CIC.

- **ADAPTACIÓN DEFICIENTE A LA OSCURIDAD**

Se recordará que las células de bastoncillos de la retina contienen vitamina A en forma de 11-cis retinal fijado a opsina para formar rodopsina. Estas células son fotosensibles en condiciones de niveles bajos de iluminación (visión nocturna o escotópica).

La ceguera nocturna, es la etapa más avanzada de deficiencia que puede estar relacionada con la disfunción de los bastoncillos. En un sujeto capaz de cooperar es la sensación subjetiva de incapacidad para ver adecuadamente con iluminación deficiente, como al atardecer. A veces se denomina erróneamente hemeralopia (del griego hemera, día) o nictalopía (del griego nyct, noche; alaos, oscuro).

En los niños pequeños, se ha recurrido generalmente a la observación directa y a la entrevista.

- **TIEMPO DE RESTAURACIÓN DE LA VISIÓN**

Se ha medido la capacidad del ojo decolorado de reconocer letras a niveles bajos de iluminación en niños en edad escolar, del estudio se desprende que el zinc fue un determinante más importante del tiempo de restauración de la visión que la vitamina A.

- **PRUEBA DE LA VISIÓN ESCOTÓPICA**

Esta prueba se basa en el hecho que el umbral más débil de luz visible en estado de adaptación a la oscuridad es aproximadamente de la misma intensidad que el necesario para producir la contracción de la pupila. Las pupilas de los sujetos con ceguera nocturna no pueden contraerse normalmente con baja iluminación. Se ha estudiado satisfactoriamente a niños de tan sólo un año de edad.

Estas pruebas tienen la ventaja de no ser invasivas, pueden utilizarse con niños pequeños y son sensibles en la etapa subclínica de la deficiencia de vitamina A. Sin embargo, si un equipo complejo y costoso es necesario, las probabilidades de adoptar esta prueba para la evaluación en el terreno disminuyen.

A.2. INDICADORES ECOLÓGICOS

El informe de la OMS de 1996 introdujo el concepto del uso de lo que denominó "indicadores ecológicos y relacionados asociados con el riesgo de la deficiencia de vitamina A, que no remplazan a los indicadores biológicos. Se propone que existe un problema de salud pública cuando los criterios fijados se satisfacen en el caso de al menos dos de los indicadores biológicos, o cuando un indicador biológico es respaldado por al menos cuatro de los indicadores ecológicos (15) (16).

Mencionamos algunos indicadores ecológicos:

- ❖ Tipo de lactancia materna
 - < 6 meses de edad
 - 6–18 meses de edad
- ❖ Estado de nutrición (<2DE de OMS/NCHS para niños <5 años de edad)
- ❖ Retraso del crecimiento
- ❖ Emaciación
- ❖ Bajo peso al nacer (<2500g)
- ❖ Disponibilidad de alimentos
 - Mercado
 - Hogares
- ❖ Hábitos alimentarios
 - Niños de 6 a 71 meses,
 - Mujeres embarazadas/lactantes
- ❖ Frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativa /cualitativa

Los trabajos realizados utilizando los indicadores ecológicos resaltan la intervención de otras variables que pueden sesgar las conclusiones al estudiarlas aisladamente. Sin embargo, dada la facilidad para su utilización, permiten el desarrollo de estudios en países con limitaciones económicas como son los nuestros, incluido el Perú.

2.10.7 ACUERDOS DE ANNECY¹

¹ Declaración del IVACG Acuerdos de Anney para la Apreciación y el Control de la Deficiencia de Vitamina A. Washington, DC 20005-5802-USA. 2003

Se introduce una nomenclatura estandarizada para clarificar las descripciones de la deficiencia de vitamina A. Se introduce el término “desórdenes por deficiencia de vitamina A” (DDVA) para referirse a todas las alteraciones fisiológicas causadas por un estado de vitamina A deficitario, incluidas las manifestaciones y síntomas clínicos. Se define la “Deficiencia de Vitamina A” (DVA) como depósitos hepáticos de vitamina A $<20 \mu\text{g/g}$ ($0,07 \mu\text{mol/g}$) y sus equivalentes. DDVA cubre las previamente denominadas manifestaciones “subclínicas” (e.g., movilización ferrica deficiente, diferenciación celular alterada, depresión de la respuesta inmunitaria) y clínicas (aumento de la morbilidad y mortalidad infecciosas, retardo del crecimiento, anemia, xeroftalmia).

Las manifestaciones sistémicas no oculares de la DVA son con frecuencia calificadas como “subclínicas”, lo que podría sugerir que son menos importantes. Sin embargo, dichas manifestaciones fisiológicas pueden ser severas y estar asociadas a un aumento significativo del riesgo de muerte. El término “subclínico (-a)” debería ser abandonado.

Estos acuerdos definen criterios para evaluar la deficiencia de Vitamina A:

Ceguera nocturna materna. En una mujer, un historial de ceguera nocturna (XN) durante el último embarazo terminado en nacimiento vivo es considerado más preciso que interrogar a padres sobre XN en sus hijos de edad preescolar. Por ello, una prevalencia mínima de 5% de XN en dichas mujeres es considerada como indicación de DVA en el conjunto de la población.

Retinol sérico. La concentración de retinol sérico como indicador de DVA se eleva a $<20 \mu\text{g/dL}$ ($0,70 \mu\text{mol/L}$), el doble de la concentración adoptada en 1980. La prevalencia de la DVA en niños de edad preescolar como indicador de DVA se eleva a $>15\%$ en lugar de $>5\%$. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC en inglés) es considerada la única técnica de laboratorio fiable para la determinación de rutina del retinol sérico. Cuando la tecnología HPLC no esté disponible, la apreciación de la DVA debería basarse en criterios clínicos.

Tasa de mortalidad en los menores de cinco años. En las poblaciones en las que la tasa de mortalidad en menores de cinco años es elevada, la DVA es invariablemente

alta. Los países en los que dicha tasa es superior a 50 por 1.000 nacidos vivos tienen, con toda probabilidad, un problema de DVA. Los países en los que dicha tasa está comprendida entre 20 y 50 pueden tener un problema de DVA; la presencia o ausencia de dicho problema necesita ser documentada.

2.10.8 ROL DE LA VITAMINA A EN LA SALUD

La vitamina A, que es un micro nutriente, también juega un papel crucial al estimular el sistema inmunológico. Si los niños no tienen suficiente vitamina A, su capacidad para resistir enfermedades como la diarrea, el sarampión y las infecciones respiratorias agudas está enormemente obstaculizada. Además de tener un rol esencial en la nutrición, es ahora reconocida como un factor crítico en la salud y supervivencia del niño (17).

A. VISIÓN

En el segmento exterior de los bastoncillos de la retina, el 11-cis retinal se combina con la opsina, proteína unida a la membrana, para producir la rodopsina que participa en la visión en condiciones de la iluminación baja. Complejos similares se forman en los conos para producir tres iodopsinas específicas con diferentes máximos de absorción dando lugar a los conos azules, verdes y rojos utilizados para la visión a colores. Cuando la luz llega a la retina ocurre una serie de cambios bioquímicos complejos lo cual resulta en la generación de un impulso nervioso. El 11-cis retinal se convierte a la forma todo-trans y se disocia del pigmento visual. La regeneración de más pigmento visual requiere la isomerización nuevamente a la forma 11-cis.

La carencia de vitamina A da lugar a trastornos de la visión en numerosas países subdesarrollados y es la causa principal de ceguera adquirida en los niños. Los menores de cinco años y las mujeres en edad fecunda son quienes más riesgo corren de padecer esta carencia nutricional y sus consecuencias adversas para la salud. (18). A nivel mundial, aproximadamente el 21% de todos los niños sufren carencia de vitamina A (definida como baja concentración de retinol sérico), y su mayor prevalencia, con el máximo número de personas afectadas, corresponde a Asia y África.

B. DIFERENCIACIÓN CELULAR

En la deficiencia de vitamina A, las células productoras de queratina reemplazan a las células secretoras de moco en muchos tejidos epiteliales del cuerpo. Esto es la base del proceso anormal denominado xerosis, que resulta en el secado de la conjuntiva y la córnea y el cual puede ser revertido por la vitamina A.

Se ha evidenciado recientemente que la vitamina A, principalmente en la forma de ácido retinoico, desempeña una función clave similar a la de una hormona en la diferenciación celular en todos los tejidos y órganos del cuerpo. Se desprende de esto que la formación de ácido retinoico debe regularse precisamente.

Los sistemas enzimáticos responsables se han investigado muy recientemente.. Dentro de las células de los tejidos, el todo-trans retinol asociado a la proteína celular fijadora de retinol (CRBP) puede oxidarse a ácido todo-trans retinoico y ácido 9-cis retinoico. Estos son transportados por las Proteínas Celulares Fijadoras del Ácido Retinoico (CRABP) al núcleo, donde se fijan firmemente a uno o varios receptores nucleares.

El ácido retinoico influye sobre la expresión de genes al combinarse con receptores nucleares. Se han descrito múltiples genes que codifican para receptores de ácido retinoico. Tres de esos, designados a, b y g, se han localizado en los cromosomas humanos 17, 3 y 12, respectivamente.

A últimas fechas, se ha demostrado que la identidad del ligando RXR endógeno es el ácido 9-cis-retinoico. Hasta la fecha, no se ha detectado un receptor comparable para retinol, y es posible que este último tenga que oxidarse hacia ácido retinoico para producir sus efectos dentro de células blanco.

Hasta la fecha, se han clonado dos familias de receptores nucleares de ácido retinoico, cada una con tres miembros. Estas se conocen como RAR (receptores nucleares de ácido retinoico) a, RAR b, RAR g y RXR a, RXR b, RXR g, respectivamente. Estos son factores de transcripción dependientes de los ligandos que regulan la expresión de genes al unirse a secuencias cortas de ADN (elementos o facilitadores sensibles a las hormonas) en las cercanías de los genes destinatarios.

La expresión de estos seis receptores varía entre las células, pero la mayoría, si no todas las células, expresan al menos uno de estos receptores. El ligando más importante para los RXR parece ser el isómero 9-cis del ácido retinoico, mientras que el ácido todo-trans retinoico y el ácido 9-cis retinoico son ligandos para los RAR. Se ha comprobado que varios cientos de genes son inducidos o reprimidos por los retinoides (19)

C. CÁNCER

Dado que la vitamina A regula la diferenciación de células que sufren hiperplasia notoria y diferenciación celular reducida. La administración de retinol u otros retinoides en animales revierte esos cambios en el epitelio de vías respiratorias, glándulas mamarias, vejiga urinaria y piel.

De este modo, la progresión de células premalignas hacia células con características invasoras, malignas, se torna lenta, retrasa, suspende o incluso revierte en animales de experimentación. El efecto antitumoral se observa en enfermedades malignas de origen tanto epitelial como mesenquimatoso, inducidas por sustancia químicas y por virus, así como en la transformación inducida por radiación o por factores del crecimiento.

La reversión del crecimiento de neoplasias establecidas, y de metástasis de las mismas, in vivo, ha sido limitada, al igual que la prevención del crecimiento de neoplasias que pueden trasplantarse en animales

Todavía no está claro el mecanismo exacto del efecto anticarcinógeno. La acción es observable incluso si el retinoide se administra muchas semanas después de la exposición a un carcinógeno, lo cual sugiere interferencia en la promoción de la fase de carcinogénesis o la progresión de la misma. Un mecanismo posible que puede contribuir al efecto antitumoral es la inducción de la diferenciación en células malignas para formar células normales maduras desde el punto de vista morfológico.

Por ejemplo, los retinoides regulan la síntesis de proteínas específicas (p. ej., queratina) necesarias para la diferenciación de tejidos epiteliales. Además, la vitamina A parece tener una función bioquímica específica en la síntesis de glicoproteínas y glucolípidos

de superficie celular que pueden participar en la adherencia de células y la comunicación entre estas últimas.

La conversión de retinol en fosfato de retinil en células epiteliales va seguida por formación de manosil retinil fosfato en los microsomas, un derivado de retinol glucosilado que media la transferencia de manosa hacia glicoproteínas de superficie celular específicas. La formación de esas proteínas se reduce de manera aguda cuando hay deficiencia de vitamina A. Las reacciones de este tipo pueden explicar la función de la vitamina en diversos procesos que dependen de la integridad de la superficie celular, y podrían contribuir a la supresión del fenotipo maligno previamente inducido por un carcinógeno.

También pueden mejorar los mecanismos de defensa inmunitarios del huésped. En cualquier caso, parece poco probable un efecto citostático directo.

Aún cuando muchos estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre la ingestión de vitamina A en la dieta y morbilidad y mortalidad por cáncer (en especial, cáncer pulmonar), la correlación con la ingestión de retinol en sí ha sido poco constante (20). Como resultado, en la actualidad se está enfocando la atención en los efectos biológicos del b-caroteno y otros carotenoides no compartidos por el.

D. SÍNTESIS DE GLUCOPROTEÍNAS Y GLUCOSAMINOGLUCANOS

Las glicoproteínas son polipéptidos con cadenas cortas de carbohidratos. Los glucosaminoglucanos son compuestos derivados que son moléculas en la superficie celular. Se ha demostrado que los retinoides controlan la expresión de enzimas que son parte de la síntesis de algunos de estos compuestos. La alteración de esta función por la deficiencia de vitamina A puede contribuir a la secreción insuficiente de mucina y la licuefacción de la córnea vista en la xeroftalmía.

E. EMBRIOGÉNESIS

La deficiencia de vitamina A severa, por un lado y la dosificación excesiva con vitamina A y ácido retinoico, por otro lado, resultan en malformaciones del embrión que

afectan a la mayoría de los órganos del cuerpo en muchas especies de vertebrados. Hasta la fecha no se ha demostrado de manera concluyente que la deficiencia de vitamina A ocasione malformaciones congénitas en el ser humano ni en el feto.

Actualmente se sabe que muchos de los efectos son mediados por la expresión regulada por retinoides de genes de homeosecuencias y otros genes formadores de patrones. Los receptores de ácido retinoico participan en gran medida.

F. RESPUESTA INMUNITARIA^{2,3}

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

Se ha estudiado mucho el vínculo entre vitamina A, nutrición y sarampión. En estudios clínicos grandes, el suministro de esta vitamina en niños con sarampión dio por resultado gran reducción de la morbilidad y la mortalidad. En consecuencia, en una publicación conjunta de OMS/UNICEF, se recomendó que todos los niños con diagnóstico de sarampión en países donde la tasa de letalidad es de 1% o más, deben recibir de inmediato 30 a 60 mg de vitamina A dependiendo de la edad. 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.

Numerosos estudios experimentales y clínicos han reportado la relación sinérgica entre la vitamina A y la infección, basándose en 2 mecanismos fundamentales:

- Afectaciones en las barreras epiteliales que provocan alteraciones en la diferenciación celular y permiten la entrada de agentes infecciosos.

² Sánchez, V. *Vitamina A, Inmunocompetencia e Infección*. Rev Cubana Aliment Nutr 2001;15(2):121-9.

³ Villamor, E Fawzi, W. *Effects of Vitamina A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes*. Clin Microbiol Rev. 2005 Jul;18(3):446-64.

- Afectaciones del sistema inmune que producen una respuesta ineficiente a la infección.

Un mecanismo defensivo tendría la probabilidad de reducir la duración o la gravedad de una infección. Algunos estudios tienden a sugerir que la suplementación con vitamina A se manifestó en la duración y la gravedad de las infecciones. Esto respalda la hipótesis de la respuesta inmunitaria. Así la producción y la maduración de linfocitos es reducida por la falta de vitamina A. En un estudio realizado en Indonesia se encontró que la relación de los linfocitos T con los antígenos CD4+ y CD8+ era inferior en los linfocitos de la sangre periférica de niños xeroftálmicos, en comparación con los testigos no xeroftálmicos (21)

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.

Diversas investigaciones han mostrado que los niños expuestos al HIV de forma congénita, tienen bajos niveles de vitamina, 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.

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, una disminución del número de células esplénicas con una atrofia posterior del bazo y ambas anteceden a los síntomas característicos de la deficiencia de vitamina A, 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, 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.

Por otra parte, modelos experimentales en pollos han mostrado atrofia en los tejidos linfoides después de la aplicación de dietas deficientes de vitamina A. 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. La médula mostró invasión de células heterófilas que desplazaron a la población linfocitaria.

❖ **RESPUESTA INMUNE CELULAR**

Ante deficiencia de vitamina A, hay claro deterioro de la proliferación de linfocitos en el bazo, que también se ha relacionado con decremento de la actividad citotóxica de células asesinas. La inmunidad celular es mediada por los linfocitos T. Intervienen dos mecanismos principales: las respuestas de linfocitos T citolíticos y las respuestas de hipersensibilidad retardada. Hay también células asesinas naturales, que forman parte del sistema inmunitario innato o no específico. Las células fagocitarias también pertenecen a este sistema. Se ha propuesto en términos generales, que existen dos hipótesis para explicar la acción protectora de la vitamina A contra las infecciones. En un estudio realizado en Indonesia se encontró que la relación de los linfocitos T con los antígenos CD4+ y CD8+ era inferior en los linfocitos de la sangre periférica de niños xeroftálmicos, en comparación con los testigos no xeroftálmicos (21)

Generalmente, se considera que los recubrimientos epiteliales de los órganos y los tejidos tienen una función defensiva. Al parecer constituyen una primera línea de defensa para resistir infecciones. Pero algunos piensan que estos recubrimientos principalmente tienen una función ofensiva, así la respuesta inmunitaria es una respuesta defensiva contra las infecciones una vez que estas se han producido. Las pruebas que se tienen en términos de lo que se acerca más a la realidad a partir de los estudios de poblaciones humanas son muy limitadas. Se esperaría que la protección ofensiva redujese la incidencia de las infecciones.

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. En sangre periférica, la afectación de respuesta mitogénica de

células T no se convierte en aparente hasta que exista una deficiencia de vitamina A bien establecida.

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.

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

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.

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 g, IL-2) por medio de la inhibición de la actividad de la protein kinasa C6.

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.

❖ **RESPUESTA INESPEFICICA**

Ha sido descrito que la deficiencia de vitamina A incrementa los niveles del complemento, efecto contrario a otras afectaciones nutricionales. 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.

❖ **RESPUESTA INFLAMATORIA**

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 proceso inflamatorio. El FNT provoca una pérdida de peso considerable bajo estas condiciones.

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 y se incrementa la excreción de retinol en la respuesta aguda propia del proceso inflamatorio.

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.

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.

❖ 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.

Generalmente, se considera que los recubrimientos epiteliales de los órganos y los tejidos tienen una función defensiva. Se cree que estos constituyen una primera línea de defensa para resistir las infecciones. Pero algunos piensan que se trata de una concepción errónea y que estos recubrimientos principalmente tienen una función ofensiva. Por otro lado, la respuesta inmunitaria es una respuesta defensiva contra las infecciones una vez que estas se han producido. Las pruebas que se tienen en términos de lo que se acerca más a la realidad a partir de los estudios de poblaciones humanas son muy limitadas. Se esperaría que la protección ofensiva redujese la incidencia de las infecciones.

Las células epiteliales intestinales, presenta una respuesta inmunológica adaptativa donde 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 II-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.

Se ha descrito que en el caso de la gastritis crónica ocasionada por el *Helicobacter pylori*, 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.

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. .

Según estimaciones efectuadas para este análisis, la carencia de vitamina A originó también en torno a un 16% y un 18% de la carga mundial por, respectivamente, paludismo y enfermedades diarreicas. Las fracciones atribuibles a ambas causas oscilaron entre el 16% y el 20% en África. En Asia Sudoriental, alrededor del 11% de los casos de paludismo se atribuyeron a esta carencia. Algunos estudios del uso de vitamina A en poblaciones no desnutridas, no muestran beneficios en su administración, como si lo son en mal nutridos. (22). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la malaria y las enfermedades diarreicas se asocian con un aumento de la prevalencia del déficit de vitamina A (23). En relación al asma, se evidencia en algunos trabajos que los niños con asma persistente grave presentaron menor concentración sérica de vitamina A, fenómeno que podría revertirse en forma farmacológica (24). Sin embargo se ha demostrado una relación directa entre los niveles de retinol sérico y una mejor función pulmonar (25), aunque otros trabajos no muestran beneficios en pacientes con problemas infecciosos pulmonares (26)

G. REPRODUCCIÓN

Los órganos reproductores masculinos y femeninos tienen en común con el ojo el hecho de que son los únicos tejidos conocidos que no pueden mantener una función normal cuando sólo se da ácido retinoico. Estos órganos requieren retinol para la espermatogénesis normal en el macho y la prevención de la necrosis placentaria y la mortalidad fetal en la rata hembra. Este no es el caso en las aves.

Los estudios en animales de laboratorio han demostrado que la vitamina A es necesaria para el funcionamiento adecuado de los órganos reproductivos tanto masculinos como femeninos. En los hombres, la espermatogénesis se ve impedida y se alteran las funciones de las células de Sertoli y de Leydig. Se ha comprobado que la vitamina A, de alguna forma, es necesaria para cada etapa del proceso reproductivo de la mujer (27)

H. HEMOPOYESIS

La deficiencia de vitamina A en el hombre y en los animales de laboratorio se asocia sistemáticamente con un tipo de anemia caracterizada por la deficiencia de hierro. Se ha indicado reiteradamente que, en estas circunstancias, además del hierro, se necesita vitamina A para una respuesta hemática total.

No se ha calculado la prevalencia de anemia asociada con la deficiencia de vitamina A, pero es posible que esté bastante generalizada. La deficiencia de hierro afecta a cientos de millones de personas en el mundo. Los grupos especialmente vulnerables son los niños pequeños y las mujeres en edad fértil. Estos grupos también están expuestos al riesgo de deficiencia de vitamina A.

El mecanismo sigue sin conocerse bien. La deficiencia de vitamina A quizá dificulte la absorción, el transporte o el almacenamiento del hierro. Por otro lado puede actuar directamente en la hemopoyesis, aunque esto parece menos probable. Aunque la infección también causa sobrecarga de hierro, esto puede ocurrir en la ausencia de infección alguna. Se ha sabido por mucho tiempo que la deficiencia de vitamina A y la deficiencia de hierro tienden a existir juntas en grupos poblacionales. Quizá esto sea comprensible porque cuando las dietas naturales son deficientes resultan afectados varios nutrientes.

Ensayos controlados en los cuales la suplementación con vitamina A produjo un aumento significativo del nivel de hemoglobina se han llevado a cabo en varios países. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se usó la ingestión diaria de vitamina A en cantidades cercanas a los niveles recomendados de ingesta.

La fortificación del azúcar con vitamina A se usó en Guatemala para estudiar el efecto sobre el estado nutricional del hierro durante un período prolongado. Se concluyó que inicialmente había una movilización aumentada de hierro que disminuía las reservas de este nutriente. Esto probablemente desencadenaba mayor eficiencia en la absorción de hierro, que gradualmente restauraría las reservas. Dichas reservas a su vez proporcionarían hierro para la hemopoyesis a un nivel superior al existente antes de que empezara la fortificación del azúcar.

Si el nivel de hierro sérico tiende a ser bajo, la suplementación con vitamina A produce un aumento del hierro sérico y del porcentaje de saturación de las transferrinas. Estudios realizados en el Perú, sin embargo no mostraron beneficios en la administración de vitamina A y su relación con los niveles de hemoglobina (28)

I. CRECIMIENTO

Los retinoides influyen sobre la expresión de receptores para ciertas hormonas y factores del crecimiento; de este modo, afectarían el crecimiento, la diferenciación y la función de células blanco mediante acciones tanto directas como indirectas. Se sabe que el ácido retinoico desempeña una función similar a la de las hormonas en el control del crecimiento y el desarrollo de tejidos en el sistema osteomuscular, al igual que lo hace en otras partes. En las comunidades sujetas a la deficiencia difundida de vitamina A la aparición de muchos otros factores adversos ha dificultado la demostración del efecto de retraso de la deficiencia de vitamina A.

Un mecanismo posible para la influencia en el crecimiento es la demostración muy reciente de que tanto la vitamina A como el ácido retinoico producen liberación rápida de AMP cíclico y secreción de la hormona del crecimiento humano. La deficiencia de algunos nutrientes parece ser más influencia que la deficiencia de otros en este sentido la vitamina A se encuentra entre los nutrientes a cuya deficiencia el organismo en crecimiento parece ser sumamente sensible.

La situación en el niño pequeño es infinitamente más complicada que en el caso de los animales. No puede definirse claramente ni tampoco se pueden aplicar restricciones específicas, como ocurre con los animales de laboratorio. Además, con frecuencia hay

infecciones concomitantes que repercuten en el estado de los nutrientes de varias maneras (29). El apetito se ve generalmente afectado, la pirexia tiende a incrementar la demanda de nutrientes y la absorción puede ser afectada por infestaciones e infecciones intestinales.

El retraso del crecimiento y el déficit de vitamina A siguen siendo importantes problemas de salud pública en los lactantes y preescolares de los países en desarrollo. Algunos estudios observacionales han indicado que la vitamina A tiene un papel fundamental en el crecimiento, pero los ensayos clínicos han proporcionado resultados contradictorios que no permiten demostrar claramente una relación causal (30)

Datos recientes indican que la aparente ausencia de efectos de la vitamina A sobre el crecimiento podría deberse a otros factores que afectan tanto al crecimiento como a la respuesta a los suplementos de esta vitamina, entre ellos las infecciones. Sin embargo, existe una gran controversia acerca de los efectos de los suplementos de vitamina A sobre el crecimiento de los niños con enfermedades infecciosas.

El grado de deficiencia de vitamina A fue proporcional al grado de retraso del crecimiento. Hay también indicios de emaciación frecuente en niños xeroftálmicos. En este estado de deficiencia más grave la mortalidad puede dificultar la interpretación. Aparentemente, la suplementación periódica con altas dosis de vitamina A tiene una repercusión significativa en el crecimiento de niños con xeroftalmía, pero no en aquellos con indicios de deficiencia subclínica. Existe un aspecto del crecimiento y el desarrollo que no parece que se haya abordado con relación a un posible efecto de la deficiencia de vitamina A, se trata del crecimiento cerebral y el desarrollo intelectual.

J. ROL DE LOS CAROTENOIDES

Las muchas actividades de los carotenoides se clasifican en: funciones, acciones o asociaciones.

FUNCIONES: La única función bien establecida en los seres humanos es la formación de vitamina A por parte de algunos carotenoides.

ACCIONES: Los carotenoides pueden reducir radicales de oxígeno libre y actuar como antioxidantes. Como resultado, se han demostrado varios efectos protectores en sistemas experimentales. Estos incluyen reducción de los radicales libres, en la neoplasia fotoinducida, en la mutagenia, en el intercambio de cromátides hermanas y en la transformación celular. Los carotenoides ocasionan efectos beneficiosos en los seres humanos en diversos tipos de enfermedades.

ASOCIACIONES: En los estudios epidemiológicos humanos se ha demostrado que el b-caroteno y algunos otros carotenoides incluyendo algunos que no son provitamina A están asociados con un efecto protector contra algunos cánceres, cataratas relacionadas con la edad y cardiopatía coronaria. Sin embargo, es importante recordar que actualmente estos resultados son preliminares. En algunos casos el consumo excesivo de carotenos se ha asociado con efectos nocivos. En otros estudios, los efectos beneficiosos se han asociado con un consumo relativamente alto de fuentes de carotenos, como las frutas y las hortalizas. Se sabe que éstas contienen otros antioxidantes nutricionales y también no nutricionales.

K. NECESIDADES HUMANAS

Junto con las necesidades de otros nutrientes, las de la vitamina A para los seres humanos de cualquiera de los dos sexos, de diferentes edades y en estados fisiológicos como el embarazo y la lactancia se mantienen en constante evaluación. Es usual expresar estas necesidades en función de Equivalentes de Retinol (RE) por día para tener en cuenta las diferentes actividades de la vitamina, el retinol y los carotenoides de provitamina en el organismo.

La Ingesta Dietética Recomendada (RDI) tienen el objetivo de prevenir la deficiencia y proporcionar una ingesta segura para la gran mayoría de la población (cubriendo cerca de ± 2 DE de la media). En principio, el objetivo original de las RDI fue asegurar que, si se cumplían, no habría deficiencia a pesar de que una proporción considerable consumiera más de lo que necesitaba. Sin embargo, recientemente se han obtenido pruebas de un efecto protector contra algunas enfermedades crónicas con mayores cantidades de nutrientes antioxidantes, como los carotenoides. Este efecto beneficioso

posible no se había considerado anteriormente cuando se formularon las RDI. El consejo comúnmente dado es de aumentar el consumo de frutas y hortalizas frescas.

2.10.9 VITAMINA A EN LAS ENFERMEDADES PREVALENTES DE LA INFANCIA

Siete de cada diez muertes infantiles que se producen en los países en desarrollo pueden atribuirse a unas pocas causas principales: las infecciones agudas de las vías respiratorias, la diarrea, el sarampión o el paludismo. La desnutrición constituye un factor de complicación en al menos la mitad de estas muertes. La carencia de micronutrientes desempeña también un papel importante: el riesgo de muerte de un niño con carencia de vitamina A, por ejemplo, se incrementa en un 25%.

Estas enfermedades son susceptibles de prevención y tratamiento en los países desarrollados que gozan de suficientes ingresos, educación, instalaciones sanitarias y recursos naturales; en cambio, se abaten implacablemente sobre los subdesarrollados, como es el Perú. En términos generales, un niño o niña que provenga de ese 20% de la población constituido por los más pobres tiene el doble de probabilidades de morir antes de haber cumplido los cinco años que un niño o niña proveniente del 20% constituido por las clases más ricas. Las zonas rurales, que son las más retrasadas, y es allí donde la morbi mortalidad es más notoria (31).

Los efectos de las carencias nutricionales en la primera infancia han sido señalados como decisivos para el desarrollo neurológico de las personas. Asegurar la incorporación de los nutrientes esenciales, las proteínas, las vitaminas y minerales fundamentales, en esa edad, es una condición imprescindible hacia el futuro de las personas, para el desarrollo de su capacidad intelectual y por lo tanto para las perspectivas de la sociedad toda. Los efectos de las carencias nutricionales en la primera infancia han sido señalados como decisivos para el desarrollo neurológico de las personas. Asegurar la incorporación de los nutrientes esenciales, las proteínas, las vitaminas y minerales fundamentales, en esa edad, es una condición imprescindible hacia el futuro de las personas, para el desarrollo de su capacidad intelectual y por lo tanto para las perspectivas de la sociedad toda.

La carencia de vitamina A es la causa más común de ceguera infantil en muchas áreas endémicas. La xeroftalmía aparece casi siempre en niños que viven en la pobreza. Es una enfermedad que se relaciona con el bajo nivel socioeconómico, niveles bajos de alfabetización femenina, carencia de tierra, desigualdades, falta de atención primaria de salud curativa y preventiva, alta tasa de enfermedades infecciosas y parasitarias (frecuentemente en relación con saneamiento y suministro de agua insuficientes) e inseguridad alimentaria de la familia. Para prevenir la carencia de vitamina A, es necesario: alimentación adecuada, cuidado individual y salud.

En el hemisferio occidental, Haití y el noreste de Brasil son áreas donde la xeroftalmía es muy abundante. Existe también en muchas áreas muy pobres de América Central y América Latina. En los países pobres en desarrollo, donde la carencia de vitamina A es endémica, predomina además en madres que amamantan.

Ya en la cumbre de las ONU en 1996, en la Tercera Reunión Ministerial Americana sobre Infancia y Política Social se llegó al Acuerdo de Santiago, donde se planteó en el acuerdo número 17 el eliminar la carencia de vitamina A y sus consecuencias. Sin embargo, en el Perú, prácticamente no se ha hecho nada al respecto. Más, aún en el año 2000, un momento único y simbólico, 189 Estados Miembros de las Naciones Unidas ratificaron su responsabilidad conjunta para con todas las gentes del mundo, en especial los más vulnerables y, en concreto, con la infancia del mundo, en cuyas manos reside el futuro. Se comprometieron a una serie de objetivos, denominados Objetivos del Milenio, dirigidos a disminuir la pobreza y alcanzar un desarrollo sostenible.

Es una meta dentro de los Objetivos del Milenio lograr para el año 2010, reducir el índice de mortalidad del recién nacido y del menor de cinco años en al menos en una tercera parte, con vistas a reducirlo en dos terceras partes para 2015. A continuación se celebró en 2002 el período extraordinario de sesiones de la Asamblea General sobre la Infancia. En él, los dirigentes mundiales evaluaron los progresos alcanzados desde la Cumbre Mundial y establecieron una serie de objetivos adicionales consistentes, de manera específica, en garantizar los derechos de todos los niños y niñas.

En el Perú, a lo largo de varias décadas, se han implementado diversos programas y políticas orientados a mejorar la nutrición de grupos vulnerables, sin embargo, no hay

un juicio crítico a los mismos. Se desconocen los resultados reales y su impacto en corregir los problemas para los cuales fueron creados (32).

La Organización Panamericana de la Salud reporta coberturas de suplementación con vitamina A mayores a 60% en niños de 6 a 11 meses de edad y de 34 a 75% en mayores de un año de edad de países latinoamericanos (33). Para alcanzar la meta de eliminar la carencia de vitamina A y yodo, el UNICEF colabora con diversas organizaciones públicas y privadas en alianzas como la iniciativa mundial sobre la vitamina A.

A. ENFERMEDAD DIARREICA Y VITAMINA A

La enfermedad diarreica aguda es un problema de salud común en la población, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Es una enfermedad generalmente autolimitada que obedece a múltiples etiologías. Muchos estudios indican que las infecciones gastrointestinales, y especialmente la diarrea, son muy importantes en la precipitación de la desnutrición calórica proteica.

La diarrea es común, y frecuentemente letal, para los niños menores. Los niños alimentados al pecho, tienen por lo general algo de protección durante los primeros meses de vida, por lo tanto la diarrea es a menudo una característica del proceso del destete. La diarrea del destete es muy frecuente en comunidades pobres del mundo entero, en zonas tropicales y templadas. La diarrea fue una causa importante de mortalidad en niños de países industrializados hasta el comienzo del siglo veinte, sin embargo sigue siendo un problema de salud pública en el Perú.

Si se quiere reducir la incidencia de la diarrea, es necesaria la adopción de medidas de prevención y la intervención para reducir las infecciones, la pobreza y la malnutrición, que son esenciales. Estudios realizados en hospitales y la comunidad indican que los casos de xeroftalmía y queratomalacia se precipitan frecuentemente por la gastroenteritis, al igual que por otras enfermedades infecciosas como sarampión y varicela.

Una buena alimentación es también fundamental para prevenir la diarrea. Los parásitos intestinales pueden contribuir a la diarrea y a un estado pobre en vitamina A. El

mecanismo exacto de esta relación no se ha demostrado, pero probablemente muchas infecciones reducen la absorción de vitamina A y algunas resultan en una disminución de consumo de alimentos que contienen vitamina A y caroteno. La reposición de vitamina A y zinc debe considerarse en pacientes con deficiencia sospechada y con diarreas agudas a repetición o diarreas persistentes (34).

Trabajos en Brasil, donde se evaluó la suplementación con vitamina A en niños con diarrea, mostraron beneficios que cuando no se daban las mismas (35)(36). Sin embargo en algunos estudios en pacientes hospitalizados no mostraron beneficio alguno (37). En trabajos en Bangladesh, sin embargo si demostraron beneficios adicionalmente cuando se lo suplementaba con zinc (38). Trabajos en Sudáfrica, por ejemplo, a pesar de usar dosis altas de vitamina A, no mostraron mejoras en casos de diarrea aguda (39)

No debemos olvidar que la diarrea además produce pérdida de retinol, que puede llegar aproximadamente al 20% en niños adecuadamente nutrido, y esto se demostró igualmente en los casos de rotavirus y por E. Coli (40). Sin embargo esto se contradice con los hallazgos de un estudio doble ciego realizado en Turquía donde no se encontró mejora del cuadro diarreico o de la ganancia de peso cuando se administraba vitamina A, a niños lactantes (41). La suplementación de vitamina A asociada a otro macronutriente como el zinc tiene efecto en disminuir los casos de diarrea persistente y diarrea disintérica en estudio doble ciegos y randomizados (42).

A pesar que el UNICEF colabora con los gobiernos de diversos países para suministrar minerales y vitaminas esenciales, como el yodo, el hierro, la vitamina A y el ácido fólico; no hay una política establecida en nuestro país para suplementar adecuadamente vitamina A.

B. ENFERMEDAD RESPIRATORIA Y VITAMINA A

Las Infecciones Respiratorias Agudas, en particular neumonía, en los niños menores de 5 años de edad, constituyen un problema de salud pública prioritario en el contexto de los países latinoamericanos. Estas infecciones se agravan si hay algún componente de desnutrición en el niño. Esta crítica condición es en parte debida a la falla de actitudes preventivas de la población, como la suspensión temprana del amamantamiento, la baja

cobertura con vacunaciones específicas, y la consulta médica tardía. Otros factores de riesgo señalados por la OMS son la desnutrición, bajo peso al nacer, hacinamiento, polución ambiental y en algunos países, deficiencia de vitamina A.

Como es conocido, la vitamina A sufre un desgaste importante en los procesos infecciosos, como la confirma la OMS y que además la elevada prevalencia de parasitosis intestinal que presentan los niños contribuyan a los bajos niveles séricos de retinol (43). En un estudio randomizado, doble ciego realizado en Vietnam, demostró los beneficios de la suplementación de vitamina A en niños con neumonía (44).

Se ha demostrado además que las infecciones respiratorias son una de las principales causas de muerte en países en desarrollo en menores de cinco años. En cinco ensayos que involucran a 1453 infantes y niños, no había ninguna reducción significativa en la mortalidad asociada con neumonía en niños tratados con la vitamina A comparado a aquéllos que no eran con un intervalo de confianza (IC) 0.66 a 3.35). Las conclusiones de este meta análisis mostraron una evidencia de que no había reducción significativa tanto en mortalidad, morbilidad, ni en el curso clínico de la enfermedad cuando se administraba vitamina A (45). Otro meta análisis no demostró evidencia de mejora por la administración de vitamina A en países desarrollados en niños menores de cinco años (46).

En la India, mediante otro estudio doble ciego randomizado, tampoco se demostró que la Vitamina A tenía efecto significativo en el curso de las infecciones respiratorias bajas (47). Los estudios randomizados realizados muestran igualmente muestran respuestas inconsistentes en la forma como los niños responden al uso de la vitamina A, como se demostró recientemente en el Ecuador (48), donde no se encontró beneficio en su administración en niños menores de cinco años con peso adecuado y con peso bajo.

Es evidente que en la actualidad hay resultados contradictoria, pero casi todos apuntan a que no se tendría los beneficios esperados, excepto en niños desnutridos. No debemos olvidarnos tampoco, que si se ha demostrado disminución de los niveles de vitamina A cuando los niños se encuentran en la fase aguda de la infección respiratoria, como ya se demostró también recientemente en pacientes hospitalizados en el Brasil (49).

C. SINDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO Y VITAMINA A

Todas las enfermedades obstructivas bronquiales, son más frecuentes en los niños pequeños por las características de su vía aérea, y dan como hecho fundamental una obstrucción de la vía aérea intratorácica, que será predominantemente espiratoria, produciéndose un atrapamiento de aire, responsable de las características del síndrome obstructivo comunes a todas las causas. El aire atrapado se traduce en un aumento de los diámetros torácicos, siendo más notorio en el niño pequeño el diámetro anteroposterior; horizontalización de las costillas; hipersonoridad a la percusión; y en la auscultación: sibilancias y espiración prolongadas que son los dos signos más típicos.

Cuando el síndrome bronquial obstructivo es muy intenso, puede llevar a una disminución del murmullo vesicular. La discusión diagnóstica se produce en el niño pequeño y con estos tres procesos: la bronquiolitis, la bronquitis obstructiva recidivante del lactante y, el asma bronquial. El problema en el lactante se origina por las características anatómicas y fisiológicas de su vía aérea que facilitan su obstrucción. En el niño mayor, el problema es más fácil porque se dispone de métodos de laboratorio para poder caracterizar el asma y distinguirla de las otras afecciones que constituyen diagnósticos diferenciales, y como se sabe, mientras mayor es el niño, más parecido es el enfoque del asma a la del adulto y, mientras más pequeño, más se imbrican estos procesos obstructivos.

El predominio del asma ha aumentado dramáticamente en muchos países durante las recientes décadas, Y Arequipa, no escapa a esta situación, y no hay una explicación clara sobre las razones de este incremento, que parecen ser no exclusivamente ambientales. El cambio dietético puede ser uno de varios factores causales implicado en esta tendencia, y en las últimas dos décadas la base de la evidencia en la relación entre la dieta y el asma ha aumentado substancialmente. La literatura sobre la dieta y el asma abarca una amplia gama de niveles de evidencia, de la anécdota y el análisis ecológico, que van desde estudios observacionales transversales y longitudinales, a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

En relación al asma y la vitamina A y la evidencia medica actual, de acuerdo a los estudios ecológicos muestra la existencia de una evidencia limitada, en los estudios

transversales solo hay evidencia limitada, en los estudios de casos y controles hay evidencia, en los longitudinales evidencia limitada y en los estudios intervencionistas hay limitada evidencia. La evidencia en la vitamina A y/o los efectos del β -caroteno también están limitados, con algunos recientes estudios transversales que hacen pensar en un efecto proteccionista (50) (51) pero ninguna asociación con la incidencia del asma en el estudio longitudinal (52).

Existe la evidencia de protección contra la broncoconstricción inducida por el ejercicio después de 1 semana de suplementación por una fuente natural de vitamina A (53). Además se ha encontrado déficit en flujo espiratorio forzado entre un 25-75% asociados a una deficiencia de vitamina A (54). Igualmente en estudios de cohorte se han demostrado relación de mayor riesgo con asma por déficit en la ingesta de vitamina C y alfa carotenos (55).

Se ha encontrado también que los niveles de vitamina A, eran menores en los niños con asma que en los controles. Además mostró que la edad, el tiempo de aparición de la crisis de asma y el sexo no tenía ninguna correlación con los niveles de vitamina A en suero .baja (24), pero dejaban la incógnita de que se necesitan mayores estudios para explicar si la severidad del asma tenía como factor contributivo la deficiencia en los niveles de vitamina A así como de la utilidad clínica en su suplementación.

Finalmente debemos indicar que existen extensos trabajos de revisión que han tratado de evaluar el efecto de la suplementación de la Vitamina A en pacientes pediátricos con resultado contradictorios (56), así como también se ha evaluado la necesidad de este tipo de suplementación en poblaciones pediátricas (57).

3. ANÁLISIS DE LOS ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

Cordero, D. Aguilar, A., Álvarez, E. **Retinol sérico en paciees hospitalizados**. Rev. Soc. Bol. Ped. 1993:32, 101-106

Se administra vitamina A en dosis de 100,000 UI a menores de un año y 200,000 UI a mayores. Se demostró aumento en los niveles de retinol sérico en los que recibieron la

dosis única de vitamina., no observándose síntomas sugestivos de intoxicación por la administración de dicha megadosis.

Robles, A., Astiazadán H., Dávalos, R. Quihui, L., Cabrera, R., Valencia M., et. al.

Efecto de la suplementación con una dosis masiva de vitamina A en niños de 6-36 meses de edad. Salud Pública de México. Vol. 40 N°4- 1998

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la suplementación con una dosis masiva de vitamina A en el estado nutricional de dicha vitamina y del hierro en zonas urbano marginal. Se administró 100,000 UI en menores de un año y 200,000 UI en mayores. Se concluyó que una dosis masiva de vitamina A puede tener un impacto importante en el estado nutricional de la vitamina A y del hierro.

4. **OBJETIVO ESPECÍFICO**

Comparar la frecuencia de enfermedades diarreicas, infecciones respiratorias, síndrome bronquial obstructivo-asma entre los niños que recibieron megadosis de retinol y aquellos que no la reciben.

5. **HIPÓTESIS**

Dado que el déficit de vitamina A se caracteriza por respuestas inmunológicas disminuidas con alteración en las superficies mucosas condicionando la aparición de enfermedades infecciosas.

Es probable que la suplementación de retinol en megadosis a una población preescolar disminuya la frecuencia de las enfermedades prevalentes de la infancia en dicha población.

II. **PLANTEAMIENTO OPERACIONAL**

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE VERIFICACIÓN

VARIABLE	INDICADOR	TÉCNICA	INSTRUMENTO
Megadosis de Retinol	Administración de Retinol	Observación experimental	Ficha de Registro Matriz de registro
Enfermedad Diarreica Aguda*	Aumento en la frecuencia y disminución de la consistencia normal de las heces	Observación experimental	Ficha de Registro Matriz de Registro
Infección Respiratoria Aguda*	Presencia de tos, secreción nasal, dolor de garganta., roncocal sin sibilantes.	Observación experimental	Ficha de Registro Matriz de Registro
Síndrome Bronquial Obstructivo*	Presencia de sibilantes y roncocal a nivel pulmonar	Observación experimental	Ficha de Registro Matriz de Registro
Edad	Fecha de Nacimiento	Observación documental	Ficha de Registro Matriz de Registro
Sexo	Examen clínico	Observación documental	Ficha de Registro Matriz de Registro
Peso	kilos	Observación documental	Ficha de Registro Matriz de Registro
Talla	Centímetros	Observación documental	Ficha de Registro Matriz de Registro

* Se tendrá en cuenta en número de episodios.

1.1 Técnica de Investigación

Será la experimental, la observación documental y seguimiento de casos.

1.2 Fuentes de Información

1.2.1 Historias Clínicas del Hospital III Yanahuara Exhalad.

1.2.2 La recolección de datos se realizará en una ficha preparada especialmente.

1.3 Diseño Metodológico

Previa opinión del Comité de Ética se procederá a informar sobre la finalidad del estudio a la madre y/o apoderados del niño, y con su consentimiento, se procederá a hacer un sorteo para la asignación aleatoria en uno de los grupos; y el siguiente niño integraran el grupo que no salio sorteado, tratando en lo posible de tener en cuenta la edad y sexo del primero. A los niños que conforman el grupo A, a la madre o apoderado se les explicará la forma de administrarle la vitamina al niño,

Al grupo que reciba retinol se les administrará 50,000 UI de retinol en forma diaria por 8 días consecutivos, hasta totalizar un total de 400,000 UI., adicionados a su dieta en el desayuno.

El estado nutricional de los niños se determinará por antropometría, según los indicadores de peso para la edad (P/E), peso para la talla (P/T), y de talla para la edad (T/E), comparándolo con el patrón establecido como población de referencia por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) a través del Centro Nacional para Estadísticas de Salud (NCHS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La expresión de límites de normalidad de los índices de mencionados se expresarán mediante el valor Z de las desviaciones estándar, que se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Valor Z} = \frac{\text{Valor Observado} - \text{Valor promedio estándar}}{\text{Desviación estándar del valor promedio}}$$

Se evaluará mensualmente la presencia o no de cuadros de Enfermedad Diarreica Aguda, Infección respiratoria Aguda y Síndrome Bronquial Obstructivo, así mismo se interrogará a la madre sobre cualquier signología o sintomatología que presentaran los niños que recibieron retinol y que pudiera corresponder a efectos indeseables por la

administración del retinol, durante un periodo de seis meses desde que recibieron la dosis nde retinol.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1 Ubicación Espacial

La investigación se realizara en el área de Consulta Externa del Servicio de Pediatría del Hospital III Yanahuara

2.2 Ubicación Temporal

De Enero 2006 a Junio 2007.

2.3 Unidades de Estudio

2.3.1 Población de estudio

Estará constituida por todos los niños entre 1 hasta 5 años de edad que acuden al consultorio externo del Servicio de Pediatría del Hospital III Yanahuara Essalud Arequipa.

El tamaño de muestra con el que se trabajará será de 100 niños de los cuales 50 serán asignados aleatoriamente al grupo A (reciben megadosis de retinol), y 50 niños al grupo B (control). Al no existir trabajos anteriores, para el calculo del tamaño de muestra se aplicará la formula para proporciones.

$$n = \frac{N \cdot p \cdot q}{E^2} \quad D = \frac{E^2}{Z_x^2}$$

$$(N-1) D + p \cdot q$$

Donde:

n = tamaño de muestra

N = población: total de niños entre 1 a 5 años de edad adscritos al Hospital III Yanahuara (10,000).

p = prevalencia de Enfermedad Diarreica Aguda (5.83%)

q = 1 – p

E = error de muestreo (5%)

Z_x = nivel de confiabilidad (95% = 1.96)

Se procederá a evaluar a 50 preescolares, con edades comprendidas entre 1 a 5 años, que concurran a la consulta externa pediátrica, a quienes se les administrará 50,000 UI de retinol en forma diaria por 8 días consecutivos, hasta totalizar un total de 400,000 UI., adicionados a su dieta en el desayuno. El grupo control, estará constituido por 50 preescolares, con las mismas características, que serán asignados en forma pareada.

Criterio de Inclusión.

- Niños de ambos sexos.
- Niños con buen estado nutricional.

Criterios de Exclusión

- Preescolares con malformaciones congénitas
- Preescolares con cromosopatías.
- Preescolar que hay recibido retinol en los últimos 6 meses antes.
- Pacientes que reciban algún otro tipo de suplemento vitamínico durante el período de observación.

2.4 Producción y Registro de Datos

Previa información sobre la finalidad del estudio a la madre y/o apoderados del niño, y con su consentimiento, se procederá a hacer un sorteo para la asignación aleatoria en uno de los grupos; y el siguiente niño integraran el grupo que no salio sorteado, tratando en lo posible de tener en cuenta la edad y sexo del primero. A los niños que conforman

el grupo A, a la madre o apoderado se les explicará la forma de administrarle la vitamina al niño,

El médico que evalúa al paciente cuando concurre a la consulta desconoce si este pertenece a uno de los dos grupos, diagnosticando la enfermedad de acuerdo a los protocolos de la Institución

Instrumento

Se llenara una ficha de recolección de datos, y se realizará un seguimiento durante los siguientes 6 meses de iniciada la suplementación a fin de registrar la presencia o no de enfermedades Enfermedad Diarreica Aguda, Infección Respiratoria Aguda, Síndrome Bronquial Obstructivo.

Análisis Estadístico

Una vez recolectados los datos, en una matriz de registro (anexo 2) serán ordenados para ser presentados en tablas y/o gráficos. Se uso el software estadístico SPSS 15 y el MINITAB 15.

Para determinar el efecto se aplicará la prueba Chi² para comparar la presencia de EDA, IRA y SOB; y para comparar el número de episodios se aplicará la T de Student para grupos independientes si la distribución es normal caso contrario la U de Mann-Whitney.

3. RECURSOS

Humanos: Investigador, Tutor

Materiales: ficha de recolección de datos, computadora portátil, material de escritorio.

Económicos: autofinanciado.

4. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES:

mes

Formulación del Problema	1
Construcción del marco teórico	1
Elaboración del proyecto de investigación	1
Ejecución	12
Estructuración de Resultados	1
Elaboración del informe final	1

Tiempo	Mes																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Actividades																			
Formulación del Problema	X																		
Construcción del Marco Lógico	X																		
Elaboración del Proyecto de Investigación	X																		
Ejecución	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Estructuración de Resultados																			X
Elaboración del Informe Final																			X

ANEXO 2

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE MEGADOSIS DE RETINOL

Fecha:..... Ficha N°

Nombre:.....Historia Clínica.....

Dirección.....Teléfono.....Celular.....

Edad.....Peso.....Talla.....V.N.....

Administración de Retinol: Si..... No.....

Ingesta de Alimentos

	Ningún día o muy ocasional	1 -2 veces x semana	3– 5 veces x semana	6-7 veces x semana
Vísceras de animales				
Zanahorias				
Espinacas				
Mantequilla				
Papaya				
Aceite				
Pescado				
Huevos				
Leche evaporada				
Zapallo				

Episodios de EDA – IRA – SOB

	1 Mes	2 Mes	3 Mes	4 Mes	5 Mes	6 Mês	Total
EDA							
IRA							
SOB							
Total							
Fecha de Control							

Recibio algun suplemento vitaminico em los ultimso 6 meses: Si.....No.....

¿Cuál?.....

Observaciones.....

NIÑOS QUE NO RECIBIERON RETINOL

HISTORIA CLINICA	SEXO	EDAD	PESO	TALLA	Peso /Edad	Talla/Edad	Peso/Talla	TOTAL	EDA	IRA	SOB	EDA						IRA						SOB						
												1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
315462	F	42	18	102	119,21	104,19	113,21	7	2	3	2	1			1				1	1			1				1	1		
330423	M	47	14,8	104	89,7	101,66	88,09	8	1	6	1	1							2		3		1				1			
336957	M	44	17,8	103	11,25	100,68	107,88	2	1	1	0	1										1								
336017	M	48	19,5	103	116,77	100	118,18	4	1	0	3		1											2	1					
337370	M	47	19,5	111	118,18	108,5	102,63	2	0	1	1									1						1				
338226	M	48	20,7	104	123,95	101,07	123,21	2	0	1	1									1				1						
342274	M	40	19,2	103	125,49	105,42	116,36	2	0	0	2												1						1	
343180	M	36	15,5	93	105,44	96,37	113,14	4	3	1	0	1	1	1						1										
345107	F	36	15	101	107,91	105,65	96,77	2	0	2	0							1				1								
346512	F	58	16	106	91,95	98,79	94,12	3	1	1	1	1								1			1							
347946	M	36	16	95	108,84	98,44	113,48	5	1	3	1	1							1	1			1	1						
348812	M	36	14	93	95,24	96,37	102,19	5	0	0	5												1			2		2		
352273	F	40	16,1	95	108,78	98,34	116,67	5	1	2	2	1								1			1			1			1	
352946	F	36	13,5	93	97,12	97,28	101,5	9	0	5	4							2	1	1	1					3	1			
358315	M	35	14,1	95	97,24	99,16	100	4	2	2	0	1	1					1		1										
358896	M	33	15,5	90	109,15	95,23	119,23	5	0	5	0							1	1	1	1		1							
360338	F	30	13,5	91	104-65	99,67	105,47	7	1	5	1	1						1	1	1	2		1							
361860	M	28	11,2	85	84,21	93,61	94,12	4	1	3	0		1							1	1		1							
365511	F	29	15,6	94	121,88	103,75	115,56	4	2	1	1	1			1									1						
365529	F	24	13	90	109,24	104,05	103,17	9	2	3	4									1	1	1		1		1	2			
368413	M	29	13	90	96,3	98,25	100	7	1	6	0					1			2	2		2								
368443	F	29	12	87	93,75	96,03	100,84	6	1	2	3	1							1		1				1		1	1		
373022	M	26	14,2	87	109,23	97,53	115,45	6	2	2	3	1			1				1		1			1		1	1			
374242	F	27	13,5	92	108,87	103,37	103,85	4	1	2	1				1						2								1	
376558	M	21	10,3	83	85,83	97,53	91,96	4	1	1	2	1						1					1						1	
377438	M	21	11,2	85	93,33	99,88	94,12	3	0	3	0							2			1									
377867	F	19	13,1	89	119,09	108,67	105,64	7	0	5	2							1	1	2		1			1	1				
379033	F	22	11,3	80	98,26	94,45	106,6	3	0	3	0							1	1		1									
379435	M	18	9,8	82	85,22	99,51	86,72	7	1	3	3		1									1	1						1	
381347	F	20	11	83	98,21	100,12	98,21	2	0	2	0									2										
382654	M	14	11,6	80	108,41	102,17	106,42	4	0	0	4															2	1	1		
383439	M	20	12,9	91	109,32	108,08	97,73	3	1	1	1			1						1						1				
386362	M	13	11	81	105,77	104,92	99,1	6	1	4	1	1						1					3		1					
386836	M	12	8,5	76	83,33	99,87	85	4	1	3	0	1						1	1			1								
387957	M	14	9,2	72	85,98	91,95	101,1	3	1	2	0											1								
390053	F	47	21	114	132,91	112,87	107,14	8	0	4	4							1	1				2		1	1			2	
390741	F	35	13,6	93	98,55	98	102,26	7	0	5	2							1	1			2	1						2	
390810	M	48	14,8	101	88,62	98,15	92,5	2	0	1	1											1						1		
390816	M	31	15,8	97	114,49	104,3	107,48	9	0	5	4								1	1		2	1			1		2	1	
392009	F	15	10,5	78	102,94	100,26	102,94	8	3	4	1			1		1	1		1	1		2		1						
395072	M	13	11,9	87	104,81	112,69	96,75	2	1	1	0	1						1												
403883	F	45	16	98	103,22	98,2	109,59	1	0	1	0							1												
404649	F	48	16,6	104	103,75	102,36	102,98	3	0	1	2									1				1	1					
407301	F	13	10,7	74	104,08	98,01	108,51	6	0	5	2							2		1	1	1		1				1		
408289	F	13	10,8	73	110,2	96,69	118,68	3	1	2	0					1				1		1								
410326	M	47	18,7	105	113,33	102,64	109,36	8	1	4	3	1								1		2	1			1		1	1	

ANEXO 3

HISTORIA CLINICA	SEXO	NIÑOS QUE RECIBIERON RETINOL										EDA						IRA						SOB					
		EDAD	PESO	TALLA	Peso /Edad	Talla/Edad	Peso/Talla	TOTAL	EDA	IRA	SOB	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
233585	F	50	15,6	104	96,3	101,37	94,54	0	0	0	0																		
241422	F	49	15,1	102	93,79	99,8	94,97	3	0	2	1						1				1							1	
247701	M	51	18	103	104,65	98,28	109,09	0	0	0	0																		
249475	M	48	17	101	101,8	98,15	106,25	3	2	0	1												1						
260338	M	47	16,4	96	101,91	96,87	111,11	0	0	0	0																		
265299	M	36	14	16	95,89	101,16	97,22	1	0	1	1						1												
278357	M	47	17	99	103,03	96,77	111,84	3	0	2	1						1		1					1					
279954	M	35	17,4	102	120	106,47	106,75	2	0	2	0								1	1									
294033	F	31	12,2	91	93,13	101,21	95,31	1	0	0	1																1		
302262	M	24	12,7	97	100,08	110,73	86,39	3	1	1	1					1						1		1					
307020	M	48	15,5	103	92,81	100,1	93,94	7	0	2	5								2						3	1	1		
314892	M	12	10,8	80	105,88	105,12	99,08	3	0	3	0										1	1	1						
321300	M	20	10,2	77	86,44	91,45	99,03	0	0	0	0																		
324040	F	15	10,5	80	102,94	102,82	99,06	0	0	0	0																		
325267	F	36	14,9	93	107,19	97,28	112,03	6	1	2	3					1		1				1		1	1			1	
328658	M	14	11,1	80	103,74	102,17	101,83	3	0	2	1						1				1						1		
316787	M	48	19,5	109	116,77	105,93	105,98	0	0	0	0																		
336154	F	53	18,5	100	110,78	95,69	95,69	3	0	1	2								1						2				
337842	M	36	18	104	122,45	108,79	109,09	0	0	0	0																		
343180	M	46	15	98	91,46	96,36	100,67	0	0	0	0																		
344374	F	36	15,7	97	112,95	101,46	109,79	4	0	2	2										1		1			1		1	
344485	F	47	16,6	104	105,06	102,97	100,61	4	0	1	3								1						2	1			
348487	F	45	18,7	103	120,64	103,21	115,43	6	0	3	3								2		1				1	1	1		
348547	F	43	18,7	95	123,03	96,35	135,51	0	0	0	0																		
352502	F	35	15	95	108,7	100,1	108,7	2	0	2	0										1	1							
365481	M	25	12,2	87	95,31	98,3	99,17	3	0	1	2										1				1			1	
366662	M	24	14,5	93	115,08	106,16	105,84	5	0	5	0										2		1	2					
368226	M	24	16,3	93	129,37	106,16	118,98	1	0	1	0								1										
369139	F	28	14,2	89	112,7	99,11	114,52	0	0	0	0																		
370858	M	25	12,2	89	95,31	100,56	95,31	2	1	1	0					1					1								
371538	F	39	13,9	92	95,21	95,83	106,92	0	0	0	0																		
379791	M	19	12,2	84	104,27	100,84	104,27	10	2	6	2	1				1				2		2	1			1		1	
380105	F	14	12,8	83	128	108,21	114,29	2	1	1	0					1					1								
381332	F	48	16	100	100	98,42	105,26	3	0	3	0									1		1	1						
381344	F	17	11,4	81	107,55	101,38	105,55	2	0	2	0									1			1						
389687	F	16	9,6	80	92,31	101,39	90,57	1	0	1	0												1						
390158	F	16	8,9	75	85,58	95,06	92,71	5	1	3	2					1				1	1				1			1	
390811	F	36	13,5	95	97,12	99,37	97,83	2	0	1	1									1					1				
391208	F	24	12,3	83	103,36	95,95	109,82	0	0	0	0																		
393651	M	48	17,9	109	107,19	105,93	97,28	1	0	1	0											1							
394850	M	16	11,6	82	104,5	101,99	102,65	6	2	3	1					1	1	1		2					1				
395696	M	12	8,7	70	85,29	91,98	102,35	5	1	2	2	1								1			1			1		1	
398388	F	18	10,8	81	100	100,12	100	0	0	0	0																		
411615	F	53	20	102	119,76	97,61	125,77	0	0	0	0																		
404970	M	36	15,2	95	103,4	98,44	107,8	1	0	1	0									1									
405167	M	23	14,5	88	116,93	101,38	116	1	1	0	0	1																	