

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
ESCUELA "JOSE MARIA VARGAS"

VITAMINA A:
COMPARACION ENTRE LA CITOLOGIA CONJUNTIVAL Y LOS NIVELES EN
SANGRE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

Trabajo de Investigación para optar a la categoría de
Profesor Asistente

DRA. GONZALEZ GLORIA
DRA. SALAZAR MORELLA
DRA. ZERPA NANCY

Caracas, Octubre de 2002

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
ESCUELA "JOSE MARIA VARGAS"

VITAMINA A:
COMPARACION ENTRE LA CITOLOGIA CONJUNTIVAL Y LOS NIVELES EN
SANGRE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

Trabajo de Investigación para optar a la categoría de
Profesor Asistente

DRA. GONZALEZ GLORIA
DRA. SALAZAR MORELLA
DRA. ZERPA NANCY

Caracas, Octubre de 2002

I N D I C E

• DEDICATORIA	I
• AGRADECIMIENTOS	II
• RESUMEN	1
• INTRODUCCIÓN	2
• MARCO TEÓRICO	6
• OBJETIVOS	26
• MÉTODO	27
• RESULTADOS	33
• TABLAS	36
• GRÁFICOS	49
• DISCUSIÓN	60
• CONCLUSIONES	64
• RECOMENDACIONES	65
• REFERENCIAS	66
• ANEXOS	71

DEDICATORIA

A la mente acuciosa de todos aquellos seres que pretenden ver más allá de lo esencialmente tangible y que sin perder la esencia del método científico, logran cuantificar elementos que son de importancia vital para la existencia del ser humano.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Patricio Hevia, jefe de la Unidad de Investigación en Nutrición, Universidad Simón Bolívar, por brindarnos su apoyo en la determinación del Retinol sérico

A la Citotecnóloga Carmen Abreu, del Servicio de Oftalmopatología de la Universidad Central de Venezuela, por el procesamiento de la citología ocular

A la Dra Imelda Pifano, Jefa del Servicio de Oftalmopatología del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela, por el asesoramiento en la interpretación de la citología ocular

RESUMEN

Las deficiencias de micronutrientes más frecuentes en el mundo son las de hierro, yodo y vitamina A. Estos indicadores bioquímicos identifican la desnutrición oculta en niños y denotan la importancia de incorporarlos en la vigilancia del estado nutricional. Desde el año 1992, en Venezuela se han fortificado las harinas de maíz y trigo con vitamina A, para prevenir el déficit. Con el objeto de evaluar la correlación entre los niveles subclínicos de vitamina A y las alteraciones de la citología de impresión conjuntival (CIC), recomendado como sencillo y económico, para la detección del déficit de esta vitamina, se realizó un estudio descriptivo, transversal y correlativo en 80 niños eutróficos y sanos, que acudieron a la Consulta Externa del Hospital de niños "J. M. de los Ríos" , Caracas. Venezuela; de Junio a Agosto del año 2.000, a los cuales se les analizó retinol sérico y CIC. Se encontró una prevalencia alta de niveles subclínicos de vitamina A (31,3%) y de CIC anormal (76,25%), lo que indica un problema severo de déficit subclínico de vitamina A. Sin embargo no encontramos correlación entre los niveles de vitamina A y la CIC ($P = 0.076$)

Palabras Claves: Citología Impresión Conjuntival

Déficit de vitamina A

Micronutrientes

Retinol

I. INTRODUCCION.

La deficiencia de vitamina A (DVA) es un problema de salud pública en más de 118 países especialmente en África y Sur Este de Asia. Afecta entre 150 a 250 millones de niños en edad preescolar, de ellos de 3 millones de niños sufren manifestaciones clínicas, mostrando signos y síntomas de daño ocular: xeroftalmía. La DVA ocasiona alrededor de 250.000 a 500.000 de ceguera en la niñez en los países en desarrollo y es un factor que contribuye a la mortalidad de 1 a 3 millones de niños menores de 5 años por su asociación con enfermedades diarreicas y respiratorias. (1)

La vitamina A tiene acciones esenciales en la visión, el crecimiento, el desarrollo óseo, la formación y conservación de los tejidos epiteliales, el esmalte dental, en la reproducción normal, en el sistema inmune y se ha asociado a la deficiencia de hierro. (2,3)

La DVA tiene lugar cuando las reservas orgánicas disminuyen tanto que se producen consecuencias adversas para la salud, aunque no haya signos clínicos observables. Las carencias primarias se deben a ingesta inadecuada de vitamina A, utilización rápida de la misma durante enfermedades (sarampión, diarrea, fiebre), durante el embarazo, la lactancia y durante fases de crecimiento rápido. Los niños entre 6 meses y 3 años son los más vulnerables. Las carencias secundarias pueden deberse a hepatopatías, desnutrición proteica y energética, abetalipoproteinemia o malabsorción por insuficiencia de ácidos biliares.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) elaboraron un informe sobre "indicadores para la detección del déficit de

vitamina A y su aplicación en el monitoreo y evaluación de los programas de intervención” en donde se toman datos funcionales, bioquímicos, histológicos, nutricionales y ecológicos-sanitarios para definir si hay deficiencia o riesgo de déficit de vitamina A.(4)

La desviación del estado normal generalmente aceptado (arbitrario en gran medida) puede variar en intensidad. A menudo se utilizan los términos “leve”, “moderado” y “severo” de acuerdo a los indicadores de vigilancia del déficit de vitamina A propuesto por la OMS. Otra división útil es el uso de los términos de deficiencia "subclínica" y "clínica" aunque es útil realizar esta división, no hay ninguna línea divisoria específica entre las dos. “Subclínico” implica que no hay ningún indicio clínico de la enfermedad ni por interrogatorio ni por examen clínico. Algunos indicadores del estado de la vitamina A abarcan esta línea divisoria, como lo son los niveles séricos de retinol, la deficiencia de la función de los bastoncillos retinianos y la CIC. En términos históricos los signos oculares se estudiaron primero. Esto es así porque la xeroftalmía, atribuible a la deficiencia aguda, se reconoció por primera vez como un problema grave de salud pública a partir de los años sesenta y justificó todos los esfuerzos que se realizaron para controlarla. Cuando en los ochenta se volvió evidente, que la deficiencia subclínica, alteraba fundamentalmente el sistema inmune y estaba asociada con un aumento importante de la mortalidad en niños por enfermedades infecciosas, lo que acarrea un problema de relevancia social y económica para las regiones involucradas, se produjo lo que podría denominarse una segunda ola de preocupación. Esta comprensión proporcionó el impulso para la investigación de métodos fiables para la evaluación del estado nutricional del déficit subclínico de la vitamina A. (4)

Uno de los indicadores más utilizados es la determinación sérica de retinol en sangre; denominándose déficit subclínico cuando se encuentran valores entre 10 y 20µg/dl de vitamina A, valores entre 20 y 29,9 µg/dl aceptables y mayores de 29,9 µg/dl normales. Cuando el valor encontrado es menor de 10 µg/dl se considera como déficit de vitamina A, en este caso generalmente hay manifestaciones clínicas. (5)

En Latinoamérica y el Caribe la baja frecuencia de hallazgos clínicos de déficit de vitamina A generó poca investigación al respecto, sin embargo a partir de la década de 1980, el tema adquiere una importancia creciente debido al conocimiento de las implicaciones de los efectos subclínicos de este déficit. En el año 1997 la información disponible en la región fue revisada exhaustivamente mediante un metanálisis, encontrándose que el problema era fundamentalmente subclínico. La mayoría de estos estudios fueron realizados en niños menores de 5 años utilizando el nivel sérico de retinol (10 a 20 µg/dl), encontrando que la prevalencia varía entre 6% en Panamá y 36% en El Salvador. El déficit subclínico de vitamina A es severo en cinco países, moderado en seis y leve en cuatro. No se disponían datos de Chile, Haití, Paraguay, Uruguay, Venezuela e islas del Caribe de habla inglesa. (6)

La meta para el año 2000 propuesta por la "Cumbre Mundial de la Infancia 1990" era la eliminación virtual de la deficiencia de vitamina A y de todas sus consecuencias, incluida la ceguera. (4)

Sin embargo actualmente se estima que solo 35 países están en el camino para obtener esta meta. En los países donde se sabe o se sospecha que la deficiencia

subclínica de vitamina A es importante, la OMS ha propuesto tres intervenciones generales: Fortificación de Alimentos, Diversificación Alimentaria y Administración de Suplementos de Vitamina A en conjunto con las inmunizaciones. (7) Esta última parece ser la más efectiva y se ha implementado desde 1998 en seis países de la región: Bolivia, Brasil, Ecuador, Nicaragua, Perú y República Dominicana a través del Programa de Alimentación y Nutrición, junto con la División de Vacunas e Inmunización de la OPS. La suplementación periódica de vitamina A se ha encontrado que reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas cerca del 23%, por sarampión un 50% y por enfermedades diarreicas alrededor del 33%. (7 a 10)

En Venezuela se encuentra poca información sobre la situación nutricional de la población infantil con respecto a este micronutriente. Sin embargo el interés por el tema ha tomado relevancia en los últimos años, existen algunos estudios donde se ha realizado determinación serológica y/o encuestas nutricionales que han revelado que existe un problema de déficit subclínico de leve a severo en varias regiones del país. (5,11,12 a 17) Como ya mencionamos existen diversos indicadores para la evaluación del déficit subclínico de la vitamina A. Se ha sugerido emplear metodologías prácticas y sencillas que permitan identificar el grupo de población de riesgo con relación al déficit de vitamina A. Una de estas es la citología de impresión conjuntival, la cual se ha sugerido como una técnica simple, económica y poco invasiva; con una alta correlación con los niveles séricos de la misma. (4, 18 a 24) El propósito de este trabajo es evaluar la CIC y su correlación con los niveles subclínicos de vitamina A, a fin de que pueda ser recomendado para el despistaje a gran escala de esta afección en grupos de población susceptible.

II. MARCO TEORICO

Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales para reacciones metabólicas específicas que no pueden sintetizar las células de los tejidos del hombre a partir de metabolitos simples. (2) Muchas actúan como coenzimas o partes de enzimas y se encargan de promover reacciones químicas esenciales. La vitamina A y la niacina pueden formarse en el cuerpo si se proporcionan sus precursores.

El término vitamina fue ideado en 1932 por Casimir Funk para denominar los factores accesorios de los alimentos necesarios para la vida. La teoría original de que estas sustancias eran aminas vitales, se ha desacreditado, pero quedó la costumbre de llamarlas "vitaminas".

La vitamina A es liposoluble, quiere decir que se absorbe con otros lípidos y para que su absorción sea eficiente se requiere la presencia de bilis y jugo pancreático. Se transporta al hígado por los linfáticos como parte de las lipoproteínas y se almacena en este órgano en un 90%, el resto se deposita en la grasa, pulmones y riñones, es termoestable y se destruye por oxidación y desecación. El cocimiento aumenta la biodisponibilidad, sin embargo cuando es excesivo lo disminuye notablemente.

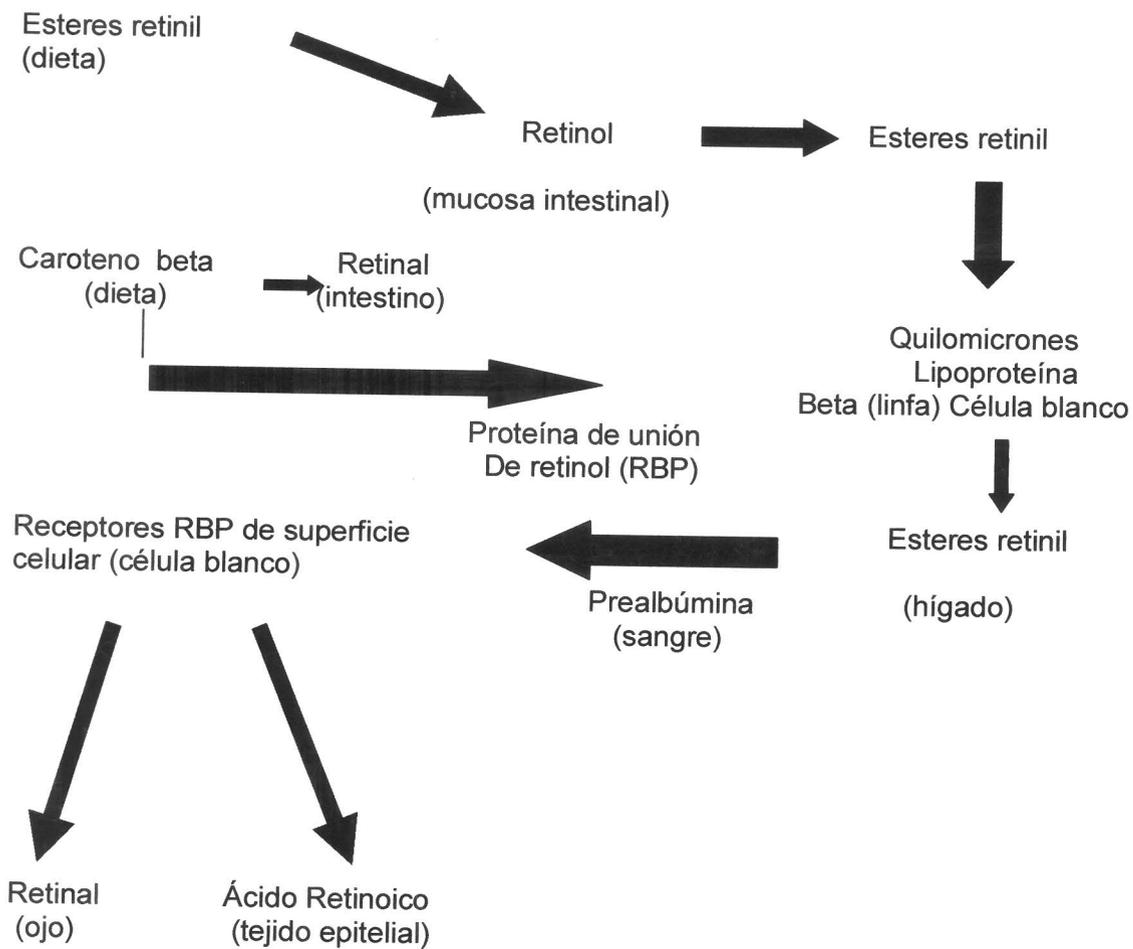
La vitamina A es un alcohol cristalino ligeramente amarillo, se denominó retinol por su función específica en la retina del ojo. (1) Las formas metabólicamente activas de la vitamina son el aldehído (retinal) y el ácido (ácido retinoico).

La vitamina A se puede presentar como pro vitaminas, los carotenoides o como vitamina preformada; esteres de retinil. Los carotenoides se encuentran en vegetales de hojas color verde oscuro, amarillo, naranja y en algunas frutas, de estos el más importante es el beta caroteno. La vitamina A preformada (esteres de retinil) se encuentra en alimentos de origen animal como hígado, grasa de la leche, aceite de hígado de bacalao y huevo.

ABSORCION, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO.

La vitamina A preformada y los carotenoides se liberan de las proteínas en el estómago. Los esteres retinil se hidrolizan en el intestino delgado a retinol, que se absorbe con mayor eficiencia. Los Beta carotenos se segmentan en el citoplasma de la mucosa intestinal en dos moléculas de aldehído retinal, los cuales son oxidados a retinol que se reducen y esterifican para formar esteres retinil. Los esteres retinil se transportan en la linfa hacia la sangre y a continuación al hígado como parte de los quilomicrones y lipoproteínas.

En la medida que es requerido por los tejidos el retinol es liberado a la circulación unido a una proteína específica, la proteína ligadora de retinol (retinol-binding protein, RBP) y en complejo con la prealbúmina sérica llega al receptor de superficie celular de las células blanco (RBC). La forma activa de vitamina A varía en los diferentes tejidos, Retinal en el ojo y Ácido retinóico en los tejidos epiteliales.



FUNCIONES.

La Vitamina A tiene acciones esenciales en la visión, el crecimiento, el desarrollo óseo, la formación y conservación de los tejidos epiteliales, inclusive el esmalte dental, procesos inmunológicos y en la reproducción normal.

Es un componente de los pigmentos visuales y como tal es esencial para la integridad de la fotorrecepción en los bastones y conos de la retina. El isomero 11-cis del aldehído de la vitamina A (retinal) se combina con la proteína opsina, para producir la rodopsina en los bastones y la iodopsina en los conos. La luz cambia la forma 11 cis a la forma todo trans del aldehído retinal originando la excitación visual.

En el epitelio se observa que niveles bajos de vitamina A disminuyen la secreción mucosa y la formación de células Globet, lo que incrementa la queratinización, esto se observa con mayor intensidad en la conjuntiva, córnea, tráquea y piel, afectando además la mayoría de los tejidos ectodérmicos.

Acción anti infecciosa ya que mantiene la integridad del tejido epitelial y aumenta el número de linfocitos T circulantes y la respuesta mediada por células T, también se ha comprobado que estimula la inmunidad no específica con la activación de los macrófagos. La deficiencia subclínica o marginal de vitamina A se ha asociado con una mortalidad infantil aumentada en 10 a 14 veces, así como un aumento de la prevalencia y gravedad de enfermedades infecciosas como el sarampión, diarrea e infecciones respiratorias, se ha demostrado una disminución de la mortalidad por sarampión en niños suplementados con vitamina A.

La vitamina A es necesaria para una respuesta hemática adecuada, se piensa que interviene en la movilización y transporte de hierro. (2,3) La biodisponibilidad de la vitamina A aumenta por la presencia de vitamina E, Zinc y otros antioxidantes.

VALORACION:

La vitamina A se definió originalmente en términos de unidades internacionales (UI) Sin embargo la medición para objeto de términos químicos que se prefiere es microgramos. Los equivalentes de retinol (ER) son útiles para calcular el valor de vitamina A de las dietas.

1 equivalente de retinol es igual a:

- 1 microgramo de retinol.
- 6 microgramos de beta caroteno.
- 12 microgramos de pro vitamina A.
- 3,33 UI de actividad de vitamina A del retinol.
- 10 UI de actividad de beta caroteno.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE DEFICIT DE VITAMINA A.

En la piel se aprecia hiperqueratosis folicular (frinoderma) lo cual afecta comúnmente la parte anterior de las piernas y la parte posterior de los brazos. La piel es seca, con tapones de queratina en los folículos y hay pápulas queratinizadas elevadas alrededor de los folículos pilosos, dando el aspecto de "piel de sapo". Este signo es de alta prevalencia en adolescentes y no es específico de déficit aislado de vitamina A, se puede observar en déficit de ácidos grasos, carencia de vitamina B y de exposición al sol o falta de aseo. (1)

En el ojo la función de los bastones se altera antes de que el paciente advierta ceguera nocturna (nictalopía), el deterioro de la adaptación a la oscuridad, se observa al entrar a ambientes oscuros o mal iluminados.

La xerosis conjuntival (xeroftalmía) es el signo más temprano en pacientes jóvenes, se acompaña de atrofia de las glándulas perioculares y consiste en la apariencia de resequedad, pérdida del brillo natural, adelgazamiento y arrugamiento de la conjuntiva (al laterizar el globo ocular). Todos estos signos pueden apreciarse también en forma leve con la exposición ocular a irritantes como el polvo, humo, luz ultravioleta e infecciones. Puede haber xerosis de la córnea luego reblandecimiento o queratomalacia lo que ocasiona ceguera. Esta alteración evoluciona con mayor rapidez y es más grave en niños muy pequeños.(1)

Las manchas de Bitot son placas elevadas de células epiteliales queratinizadas y descamadas. Pueden ser únicas o múltiples generalmente pequeñas de forma triangular y situadas en la conjuntiva bulbar temporal, entre el limbo corneal y la fisura interpalpebral. Su hallazgo en niños es indicativo de déficit de vitamina A.

La carencia de esta vitamina se acompaña de queratinización de las mucosas que recubren vía respiratorias, digestivas y urinarias, de la piel y del epitelio de los ojos, lo que reduce la función de barrera de estas membranas como protectoras del cuerpo contra infecciones, aumentando la susceptibilidad del huésped a infecciones bacterianas, virales o parasitarias.

Otros síntomas de carencia de vitamina A son la pérdida del apetito, inhibición del crecimiento, anormalidades esqueléticas, queratinización de las yemas gustativas, pérdida del sentido del gusto y trastornos en la espermatogénesis. (1)

Las carencias primarias se deben a dietas inadecuadas o a un aumento de las necesidades por la utilización rápida de la misma durante enfermedades, particularmente sarampión, diarrea, fiebre, embarazo, durante la lactancia y durante fases de crecimiento rápido en niños (especialmente entre 6 a 59 meses de edad). Las carencias secundarias pueden deberse a hepatopatías, desnutrición proteica y energética, abetalipoproteinemia o malabsorción por insuficiencia de ácidos biliares.

EVALUACION DE LA VITAMINA A.

1) Evaluación indirecta de las reservas corporales.

Muestras hepáticas.

La evidencia más temprana de déficit de vitamina A es la disminución de los depósitos hepáticos. Permite conocer el estado de vitamina A de una población, estudiando muestras de autopsias. No se utiliza actualmente por lo complicado del mismo.

La concentración sérica de retinol.

Es uno de los métodos más empleados. La muestra de sangre se analiza mediante métodos como la cromatografía líquida de Alta Precisión o Fluorométricos. La concentración sérica de Retinol cae a valores inferiores a 20µg/dl antes de evidenciarse cambios funcionales o estructurales, lo que se ha

dado en llamar “subclínico” o “marginal”. Cuando el valor es igual o menor de 10 $\mu\text{g/dl}$ es fuertemente sugestivo de déficit. Por lo tanto valores entre 10 y 20 $\mu\text{g/dl}$ son interpretados como déficit bioquímico subclínico de vitamina A. Estos valores pueden ser afectados por ciertos procesos como infecciones y desnutrición proteico energética.(3)

Determinación de vitamina A en la leche materna.

La concentración de vitamina A en la leche materna de mujeres desnutridas es baja. Es un indicador confiable del estado de la vitamina A porque provee información acerca de la misma, en la madre y en la ingesta por parte del niño. La secreción de vitamina A en la leche materna está directamente relacionada con el nivel sérico. Este indicador tiene la ventaja de no ser invasivo, aceptable y fácil de obtener. En condiciones normales, la concentración de vitamina A promedio de la leche materna varía entre 1,75 y 2,45 $\mu\text{mol/L}$. Se sugiere que el límite de la deficiencia en una población es $<1,05 \mu\text{mol/L}$.

La respuesta relativa a una dosis de vitamina A (RDR).

Es útil para detectar pacientes con déficit marginal. Esta prueba evalúa los depósitos hepáticos en función de la variación del retinol plasmático posterior a una dosis de retinol.

La ventaja de este método es que cuando hay déficit de vitamina A hay agotamiento de los niveles de ésta en el hígado, antes de que los niveles de retinol sérico empiecen a descender y más aún antes de que cualquier cambio funcional

o estructural empiece a producirse. La desventaja es que requiere la toma de dos muestras. Cuando hay infección o inflamación se pueden modificar los resultados debido a que la proteína ligadora de retinol se encuentra entre varias proteínas que participan en los reactantes de fase aguda. La liberación de la proteína ligadora de retinol del hígado es reprimida por infecciones agudas o crónicas, infestaciones parasitarias y malnutrición calórico proteica.

Respuesta relativa a una dosis modificada (MRDR).

Esta prueba emplea un metabolito de la vitamina A, el acetato 3, 4 dideshidrorretinilo (denotado 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 solo se requiere un análisis de sangre 4 a 6 horas después de la dosis. Es muy costosa.

Respuesta sérica a una dosis a los 30 días (+S30DR).

Esta prueba es análoga a la RDR descrita anteriormente, pero la segunda muestra de sangre se toma de 30 a 45 días, después de la primera. Se ha usado a nivel de población para vigilar la eficacia de los programas de intervención a fin de mejorar los niveles séricos de vitamina A.

Dilución de Isótopos.

Esta técnica mide las reservas totales del cuerpo directamente, el isótopo y el equipo requerido para medirlo generalmente no está disponible; las muestras de

sangre tienen que recogerse varias semanas después de la administración del isótopo.

Proteína transportadora de Retinol.

Consiste en determinar la proteína transportadora de Retinol. Este examen tiene una alta correlación con los niveles séricos de retinol y tiene las mismas limitaciones que ésta, sin embargo puede realizarse con una muestra de sangre en papel la cual se seca. Puede ser aplicado como trabajo de campo.

Indicador histológico “Técnica de citología de impresión conjuntival (CIC)”.

Ha sido de gran utilidad en estudios de campo y se ha propuesto como un método económico y rápido para la detección precoz del déficit de Vitamina A. Evidencia los cambios histológicos tempranos secundarios a déficit de la misma. Esencialmente cuando se tiñe una impresión normal de las células conjuntivales, esta mostrará una o varias capas de células epiteliales regulares pequeñas y numerosas células caliciformes segregadoras de mucina. Con la deficiencia de vitamina A las células epiteliales se aplanan, agrandan y disminuyen en cantidad. Además las células caliciformes disminuyen marcadamente en cantidad o desaparecen.

2) Adaptación deficiente a la oscuridad.

Determinación de Ceguera Nocturna.

Se trata de la etapa más avanzada de deficiencia, que puede estar relacionada con la disfunción de los bastoncillos. La prevalencia de individuos con historia de ceguera nocturna puede ser útil, sin embargo la estandarización de esta

prueba es difícil, requiere el uso de médicos especialistas y no detecta niveles leves o moderados de déficit de vitamina A. Puede ser aplicado como trabajo de campo. Se utiliza el adaptómetro a la oscuridad para niños de edad escolar y madres embarazadas, en los niños pequeños se ha recurrido a la observación directa y a la entrevista.

Xeroftalmía.

El término Xeroftalmía (denotada X) significa literalmente "ojo seco", en la deficiencia de vitamina A se afecta la conjuntiva bulbar, la córnea (queratomalacia) y la retina, por lo que el término Xeroftalmía implica la afectación de todas estas estructuras del ojo. Detectar cambios físicos a nivel ocular tales como xerosis conjuntival y manchas de Bitot, requiere de personal entrenado y sólo se observa con niveles marcados de déficit de vitamina A.

La Organización Mundial de la Salud en 1996, realiza un informe donde reporta una jerarquía tentativa de los indicadores biológicos para utilizarse en diversos objetivos de vigilancia Cuadro 1.

Cuadro 1. Jerarquía relativa basada en la población de algunos indicadores biológicos de productos de utilidad para diversos objetivos de vigilancia (OMS; 1996)

INDICADOR	EVALUACION DEL RIESGO	PROGRAMAS DESTINATARIOS	EVALUACION DE LA EFICACIA
Ceguera Nocturna	+++	+++	+++
Retinol en leche materna	++	+++	++
Retinol sérico	++	+	++
RDR/MRDR	+++	+++	+++
+S30DR	--	--	++
CIC	+	+++	+++

Fuente: Mc Laren D, Frigg M, Manual de ver y vivir sobre los trastornos por deficiencia de vitamina A (VAADD) OMS. OPS 1999, 1-116

TOXICIDAD POR VITAMINA A.

El exceso de Retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede a la capacidad de unión de la proteína ligadora de retinol.

Se puede producir hipervitaminosis aguda con una dosis mayor de 200 mg (660.000UI) en adultos o más de 100 mg (330.000UI en niños). Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, fatiga, debilidad, cefalea, queilosis, alteración de la función hepática, gingivitis, pseudohipertensión endocraneana, piel seca y agrietada.

La toxicidad crónica se produce por ingesta continua de vitamina A en cantidades mayores a 10 veces la recomendada. Se caracteriza por anorexia, pérdida de peso, piel seca y pruriginosa, alopecia y malestar general. La toxicidad de la vitamina A depende de la dosis y la duración de la administración.

Vigilancia del déficit de la vitamina A.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) elaboraron un informe sobre "indicadores para la detección del déficit de Vitamina A y su aplicación en el monitoreo y evaluación de los programas de intervención" en donde se

- Ingesta dietética mediana < 50% de la ingesta recomendada.
- Prevalencia de diarrea 20% o más en período de 2 semanas.
- Tasa de letalidad del sarampión mayor de 1%.
- Ausencia de escolaridad formal en 50% de la población femenina.
- Agua potable < 50% de los domicilios.

Cuadro 2-A Indicadores biológicos de Vitamina A sintomática (con Xeroftalmía) y prevalencia porcentuales de los mismos en niños de 6 a 71 meses de edad por encima de los cuales existe un problema de salud pública.

INDICADOR BIOLÓGICO	PREVALENCIA MINIMA *
Xerosis conjuntival con mancha de Bitot	0,5%
Xerosis corneal, ulceración, queratomalacia	0,01 %
Cicatrices en córnea**	0,05%

* Existe un problema de salud pública cuando dos o más de los indicadores biológicos muestra una prevalencia mayor de la indicada.

** Cuando no hay antecedentes de traumatismo ocular o de uso tópico de medicamentos tradicionales, la especificidad de déficit de retinol es mayor.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Indicadores usados para vigilar la deficiencia de vitamina A. Bol. Oficina Panam 1994; 117(6): 567-73

Cuadro 2-B Indicadores funcionales, bioquímicos e histológicos de deficiencia de vitamina A subclínica y prevalencia porcentuales de los mismos, por encima de los cuales existe un problema de salud pública leve, moderado o grave en niños de 6 a 71 meses de edad.

I N D I C A D O R	Problema leve	Problema Moderado	Problema Grave
FUNCIONAL			
Xeroftalmía*	$\geq 0 < 1$	$\geq 1 < 5$	≥ 5
BIOQUÍMICO			
Retinol sérico ($\leq 0,7 \mu\text{mol/l}$ $\leq 20 \mu\text{g/dl}$)	$\geq 2 \leq 10$	$\geq 10 \leq 20$	≥ 20
Retinol en leche materna ($\leq 1,05 \mu\text{mol/l}$)	< 10	$\geq 10 \leq 25$	≥ 25
Respuesta dosis relativa ($\geq 20\%$ del basal)	< 20	$\geq 20 \leq 30$	≥ 30
Respuesta dosis relativa modificada M. R. D. R. (coeficiente $\geq 0,06$)	< 20	$\geq 20 \leq 30$	≥ 30
HISTOLÓGICO			
Citología por impresión conjuntival (resultado anormal)	< 20	$\geq 20 \leq 40$	≥ 40

* Xeroftalmía descrita entre los 24 a 71 meses (cuadro 3-C).

FUENTE: Organización Mundial de la Salud. Indicadores usados para vigilar la deficiencia de vitamina A. Bol. Oficina Panam 1994, 117 (6): 567-73

Cuadro 2-C: Clasificación de la Xeroftalmía

Manifestación clínica	Abreviatura
Ceguera nocturna	XN
Xerosis Conjuntival	XIA
Manchas de Bitot	XIB
Xerosis corneal	X2
Úlcera corneal.	X3A
Queratomalacia <1/3 de la córnea.	
Úlcera corneal.	X3B
Queratomalacia > 1/3 de la córnea.	
Cicatriz corneal	XS
Xeroftalmía global	XF

Fuente: Grupo de Expertos de la Organización Mundial de la Salud 1982. El control del déficit de vitamina A y la Xeroftalmía. Serie de reportes técnicos número 672. OMS, Ginebra.

Cuadro 3-A: Indicadores nutricionales o alimentarios y prevalencia porcentuales de los mismos por encima o debajo de las cuales una zona o población se encuentra en riesgo de deficiencia de Vitamina A.

Indicadores nutricionales o alimentarios	Prevalencia. (Punto de corte)
Patrón de lactancia materna	
Niños menores de 6 meses que no reciben leche materna	> 50 %
Niños de 6 a 18 meses de edad que reciben alimentos ricos en vitamina A, además de leche materna, 3 veces por semana.	>75 %
Estado Nutricional	
(≤ -2 DE. de la referencia OMS - NCHS ♦)	
Retraso del crecimiento ≤3 años de edad)	≥ 30 %
Desnutrición	≥ 8%
Bajo Peso al nacer	≥15%
Disponibilidad de alimentos	
Falta de verduras de hojas en mercados públicos	(6 o más meses al año)
Consumo de alimentos ricos en Vitamina A por lo menos 3 veces en la semana	≤ 75%
Consumo de alimentos ricos en Vitamina A por grupos vulnerables menos de 3 veces / semana	≥ 75%

♦ = National Center for Health Statistics (Centro Nacional de Estadística de Salud)

♣ = Los puntos de corte de la prevalencia son arbitrarios.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Indicadores usados para vigilar la deficiencia de vitamina A. Bol Oficina Sanit Panam 1994; 117 (6): 567-73

En las comunidades donde no es posible obtener muestras biológicas, se puede definir riesgo para déficit de vitamina A utilizando los indicadores demográficos y ecológicos cuadro 4-A

Cuadro 4-A Indicadores ecológicos de tipo sanitario y prevalencia porcentual de los mismos por encima o por debajo de los cuales los niños de a 6 a 71 meses de edad tiene una vulnerabilidad aumentada a la deficiencia de Vitamina A

Indicador	Prevalencia (Punto de Corte)*
Cobertura de inmunización completa (niños < 1 año)	<50%
Tasa de letalidad por sarampión	≥ 1 %
Tasa de prevalencia de enfermedades diarreicas (en un período de 2 semanas)	≥ 20%
Tasa de prevalencia de fiebre (en un período de 2 semanas)	≥ 20%
Tasa de prevalencia de helmintiasis (ascaridiasis)	≥ 50%

*La prevalencia sugerida es arbitraria y se presenta sólo para ayudar a determinar el grado relativo de vulnerabilidad de la población.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Indicadores usados para vigilar la deficiencia de Vitamina A. Bol Oficina Sanit Panam;117(6): 567-73

INDICADORES SOCIO ECONOMICOS:

Los indicadores socioeconómicos más usados son escolaridad, alfabetización materna, ingresos familiares, tipo de empleo en uno o más miembros de la familia, abastecimiento de agua, grado de saneamiento, acceso a servicios sociales y sanitarios, disposición de tierras y acceso a insumos agrícolas. Los puntos de corte recomendados para los factores de riesgo demográficos y ecológicos son arbitrarios, por lo que, si se define una situación de riesgo antes de intervenir, es recomendable usar un indicador biológico para confirmar que hay un déficit de vitamina A.

III. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Correlacionar la citología ocular de acuerdo a los niveles séricos de vitamina A, en niños menores de 5 años eutróficos que acuden a la Consulta Externa del Hospital "J. M. de los Ríos " Caracas, Venezuela.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1) Determinar niveles séricos de vitamina A en niños menores de 5 años, eutróficos que acuden a la Consulta Externa del Hospital de niños "J. M. de los Ríos", Caracas, Venezuela.
- 2) Caracterizar la citología ocular para evaluar la vitamina A, en niños sanos menores de 5 años que acuden a la Consulta Externa del Hospital de niños "J. M. de los Ríos" Caracas, Venezuela.
- 3) Correlacionar los niveles de la Vitamina A, con la citología ocular, en niños menores de 5 años, eutróficos que acuden a la Consulta Externa del Hospital de niños "J. M. de los Ríos", Caracas, Venezuela.

IV. MÉTODO.

• Se trata de un estudio de tipo prospectivo, transversal, descriptivo y correlativo, en el cual se estudiaron 92 niños menores de 5 años que acudieron a la consulta externa del Hospital "J. M. de los Ríos" en el horario matutino entre los meses de junio a agosto del año 2000. Al momento del estudio se encontraban sanos, se excluyeron los niños con:

- a) Ingesta de suplementos vitamínicos.
- b) Enfermedad hepática o renal.
- c) Pacientes enfermos.
- d) Pacientes que presentaran conjuntivitis.
- e) Trastornos nutricionales por exceso o por déficit.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Con un consentimiento informado por escrito de los padres. (Anexo 1)

Se obtuvo una evaluación socioeconómica mediante el Método de Graffar modificado para Venezuela por el Dr. Méndez Castellano, en el cual se evalúan las variables: profesión de jefe de familia, grado de instrucción de la madre, fuente de ingreso y condiciones de alojamiento y se establecen cinco niveles sociales que van del I (4 a 6 puntos) al V (17 a 20 puntos) que se corresponden con los de mayor y menor poder adquisitivo, respectivamente, el estrato IV se ha denominado también pobreza relativa y el estrato V pobreza crítica. (Anexo 2)

Se les realizó interrogatorio y examen físico, incluyendo el oftalmológico a cada paciente, para descartar alguna afectación ocular.

Evaluación del estado nutricional por antropometría, según las curvas nacionales de Fundacredesa y las de la OMS en el caso de peso para la talla en niños mayores de 2 años, incluyendo los niños con nutrición y talla normal y excluyendo malnutrición por exceso o déficit según la convención nacional. (24)

Los datos fueron recopilados mediante una ficha la cual incluía nombre, edad, sexo, procedencia, teléfono, Graffar, interrogatorio, examen físico, peso, talla, circunferencia del brazo izquierdo, niveles de vitamina A, citología ocular ojo derecho y citología ocular ojo izquierdo. (Anexo 3)

A cada niño se le tomó una muestra de tres mililitros de sangre, por venopunción antecubital, protegiéndola de la luz desde su extracción, se procedió a centrifugar antes de cumplir 4 horas y se congelaron los sueros hasta el día del análisis de la totalidad de las muestras para determinación de Retinol, el cual se procesó en el Laboratorio de Investigación de Nutrición en la Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela, mediante el método de Cromatografía Líquida de Alta Precisión, según técnica descrita. (25) Se consideró como valor normal igual o mayor de 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, subclínico valores entre 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y déficit niveles inferiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. (5)

Se tomó una muestra ocular por impresión citológica la cual según el método del Centro Dana del Instituto Oftalmológico Wilmer de Baltimore, de la Escuela de Medicina

de la Universidad "Johns Hopkins". (26) que consiste en lo siguiente: Se instiló una gota de una solución estéril de un anestésico ocular Alcaine®. Previamente se habían cortado láminas de papel filtro de acetato celulosa HAWPO 1300, Millipore Corp., Bedford, MA 0173 en piezas semilunares de aproximadamente 5 X 10 mm dejando una punta doblada en una de las esquinas, esta forma asimétrica con punta facilitó la recolección y transferencia del papel al área deseada con una pinza de punta roma. Se secó el ojo con una gasa estéril para evitar la presencia de lágrimas. Se le colocó un blefarostato de metal roma en el ojo y luego se aplicó el papel sobre la conjuntiva bulbar, después de presionar con el extremo roma de la pinza para asegurar que existiera un contacto estrecho entre el papel y la superficie ocular, el papel se removió pinzando el borde doblado y arrastrado sobre la superficie deseada, permaneciendo en cada ojo del paciente por espacio de 3 a 5 segundos.

El papel de filtro fue colocado en una solución de fijación que contenía 70% de formaldehído, 37% de ácido acético glacial y alcohol etílico (relación volumen 1:1: 20) en frascos previamente esterilizados.

Las muestras fueron procesadas en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V.), Servicio de Oftalmopatología, según el protocolo descrito. (26)

Esta técnica fue realizada por una Citotecnóloga experta de la U.C.V. del instituto antes mencionado. Luego fueron observadas por los investigadores mediante un microscopio de luz con campo de 10 y 30. Cada lámina fue vista por cada uno de los

investigadores y luego se cotejaron los resultados, si había alguna duda se consultaba entre los tres, bajo la supervisión del Jefe del Servicio, especialista en la materia.

Se siguió el sistema de clasificación por estadio del Instituto de Oftalmología Wilmer (26):

Estadio 0: Epitelio conjuntival normal. Cantidad moderada de células caliciformes dispersas entre células epiteliales no caliciformes uniformes de citoplasma azul verdoso; relación núcleo citoplasma 1:1. Densidad de células caliciformes normal.

Estadio 1: Pérdida temprana de células caliciformes sin queratinización, densidad de células caliciformes disminuida; discreto crecimiento de células epiteliales no caliciformes de citoplasma azul verdoso relación N/C 1:2, 1:3.

Estadio 2: Pérdida total de células caliciformes sin queratinización, todas las células epiteliales están moderadamente agrandadas y aplanadas (escamoides) con citoplasma que va desde azul verdoso hasta rosado pálido relación N/C 1:4.

Estadio 3 Queratinización leve temprana, todas las células son marcadamente escamoides (aspecto epiteloide) con cambios metacromáticos del citoplasma hacia el rosado. Algunas células epiteliales contienen filamentos visibles de queratina; relación N/C 1:6 aplastamiento del citoplasma y cambios picnóticos leves del núcleo.

Estadio 4: Queratinización moderada en el centro de grandes células epiteliales escamoides y metacromaticas antes descritas, se aprecian densos filamentos de queratina, gránulos queratohialinos y núcleos picnóticos con una relación N/C 1:8.

Estadio 5: Queratinización avanzada: Mas células queratinizadas con citoplasma encogido y filamentos de queratina densos, en las que el núcleo es marcadamente picnótico, lítico o enucleado y algunas veces agregado dentro de residuos queratinizados.

Para efecto de la clasificación se consideró normal a los estadios 0 a 1 y anormal los estadio 2 a 5. (18,20,21)

MÉTODO ESTADÍSTICO.

A las variables continuas, se les calculó la media y desviación estándar ; a las variables categóricas su frecuencia y porcentaje.

Para estimar la correlación entre los niveles de vitamina A y los resultados de la citología ocular se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, en los casos donde la frecuencia de cada celda era menor de 5 se aplicó la correlación de Yates.

Para el cálculo de la sensibilidad y especificidad se empleó una tabla de doble entrada (2 filas x 2 columnas) en las columnas se colocó la citología como resultado dicotómico (positivo y negativo) y en las filas dos puntos de corte diagnóstico para vitamina A (<25 y <20 μ g/dl). La sensibilidad se definió como la proporción de sujetos positivos a la citología, que a su vez presentaron valores subclínicos de vitamina A. La especificidad se definió como la proporción de sujetos negativos a la citología, que a su vez presentaron valores normales de vitamina A. Para valorar si los puntos de corte

diagnóstico se correlacionaban con los resultados de la citología se empleó la prueba de Chi-cuadrado de McNemar.

Se consideró un valor estadístico significativo si $p < 0,05$ y altamente significativo si $p < 0.01$. Todos los datos fueron procesados con la aplicación SPSS 10.0 para Windows. (27)

V. RESULTADOS

Se estudiaron 92 niños de los cuales fueron excluidos 12, en cuatro niños hubo imposibilidad de tomar la muestra ocular por rechazo por parte del paciente. En cinco fue imposible la toma muestra de sangre y tres rechazaron el procedimiento después de haber aceptado. El total de paciente fue 80.

A ningún niño se le detectó alteración oftalmológica por interrogatorio ni por examen clínico.

Los pacientes fueron distribuidos según su edad en categorías de seis meses cada una: el paciente de menor edad tenía un mes de vida y el de mayor edad 58 meses, la categoría predominante fue de 19 a 24 meses $n = 17$ pacientes (22,3%) y el grupo menor fue de 49 a 54 meses $n = 2$ pacientes (2,6%). (tabla1)

En cuanto al Graffar 7 niños (8,75 %) pertenecían al estrato socioeconómico III; 35 niños (43,75%) fueron del estrato socioeconómico IV y 38 niños (47,5, %) eran del estrato socioeconómico V. (tabla 2)

En referencia al sexo 47 eran de sexo masculino (58,8%=) y 33 del sexo femenino 41,3%. (Tabla 3)

Los niveles de frecuencia para vitamina A en sangre demostraron que 25 pacientes (31,3%) tenían valores inferiores a 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, mientras que 55 pacientes (68,8%)

tenían valores mayores a 20 μ g/dl. El mayor porcentaje (42,5% de la población) tenía valores de vitamina A entre 20 a 25 μ g/dl (Tabla 4), el valor más bajo encontrado fue de 11,48 y el más elevado fue de 35,70; el valor más frecuentemente encontrado considerado como subclínico fue de 18 μ /dl.

Al analizar los valores de vitamina A relacionándolo con la edad, se encontró que el déficit subclínico (10 a 19 μ g/dl) de frecuencia para vitamina A, estuvo con mayor proporción en los grupos etarios entre 6 a 36 meses, representado por un 80%, sin embargo no hubo significancia estadística entre la vitamina A y la edad ($P = 0,432$). (Tabla 5)

En cuanto a los valores de vitamina A referidos al sexo, el mayor porcentaje de valor subclínico de vitamina A se presentó en el sexo masculino 64%, sin embargo no hubo significancia estadística entre el sexo y el nivel de vitamina A ($P = 0,881$). (Tabla 6)

Los valores de vitamina A relacionándolos con el Graffar demostraron que el porcentaje mayor para niveles subclínicos (60%) se expresó en el estrato socio-económico V (tabla 7) sin embargo esto no es significativo ($P=0,211$).

La citología ocular evidenció 19 pacientes que eran normales (estadio 0 a 1) correspondiendo a 23,75% y 61 pacientes con citología ocular anormal (grado 2), correspondiente al 76,25% de la población estudiada. No hubo pacientes con grado de anormalidad mayor al estadio 2. (Tabla 8)

En lo referente a la citología ocular anormal por grupos etarios, la mayor frecuencia del total de la muestra se encontró en las edades de 7 a 36 meses $n=39$ (64%) sin embargo no hubo correlación significativa entre los grupos etarios y la presencia de citología ocular anormal ($P = 0,868$) (Tabla 9).

La citología ocular en relación al sexo evidenció que el masculino presentó un 60,7% de citología anormal $n=37$ y el femenino un 39,3% $n= 24$, no hubo significancia estadística ($P = 0,535$) (Tabla 10).

La comparación entre citología ocular anormal y Graffar demostró que el mayor porcentaje era del Graffar IV 47,5%. No encontramos significancia estadística ($P = 0.290$) (Tabla11).

Al comparar citología ocular con déficit de vitamina A se encontró que de los 61 pacientes con citología ocular anormal, 16 pacientes (20% del total) tenían niveles de vitamina A con valores subclínicos (10 A 19 $\mu\text{g}/\text{dl}$). El mayor porcentaje de pacientes 37,5% $n = 30$ pacientes con citología ocular anormal tenían valores de vitamina A entre 20 y 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y 15 pacientes con citología anormal con valores de retinol sérico mayor de 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (18,8%) (tabla 12). Al aplicar el método de Pearson observamos que estos valores no son correlativos ($P = 0.076$).

Para el punto de corte establecido, los niveles de vitamina A entre 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ con citología anormal, la sensibilidad fue de 26.2 (16.2 - 39.3) y la especificidad de 47.4 (25.1 - 70.5).

VI. T A B L A S

Tabla 1 :
Distribución de los niños de acuerdo a edad
Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” Caracas.

Edad (meses)	Frecuencia	Porcentaje
0 a 6	6	7,5
7 a 12	14	17,5
13 a 18	7	8,8
19 a 24	17	21,3
25 a 30	5	6,3
31 a 36	9	11,3
37 a 42	4	5
43 a 48	10	12,5
49 a 54	2	2,5
55 a 60	6	7,5
Total	80	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 2:

**Distribución de los niños de acuerdo a Graffar
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.**

Graffar	Frecuencia	Porcentaje
III	7	8,8%
IV	35	43,8%
V	38	47,5%
Total	80	10

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 3 :
Distribución de los niños de acuerdo al sexo
Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” Caracas.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	33	41,3%
Masculino	47	58,8%
Total	80	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 4:

**Distribución de los niños de acuerdo a nivel de vitamina A
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.**

Valores de vitamina A ($\mu\text{g/dl}$)	Frecuencia	Porcentaje
10 a 19	25	31,3
20 a 25	34	42,5
26 a 30	13	16,3
31 o más	8	10
Total	80	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 5:
Niveles de vitamina A y Grupos Etarios
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.

Grupo etario (Meses)	Vitamina A 10 a 19 µg/dl		Vitamina A 20 a 25 µg/dl		Vitamina A 26 a 30 µg/dl		Vitamina A 31µg/dl ó más	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0-6	2	8	3	8,8	0		1	12.5
7 a12	3	12	5	14.7	3	23.	3	37,5
13 a 18	4	16	3	8,8	0	0	0	0
19 a 24	6	24	6	17.6	3	23.	2	25
25 a 30	1	4	3	8.8	1	7.7	0	0
31 a 36	6	24	3	8.8	0	0	0	0
37 a 42		0	3	8.8	1	7.7	0	0
43 a 48	2	8	4	11.8	4	30.	0	0
49 a 54		0	1	2.9	0	0	1	12.5
55 a 60	1	4	3	8.8	1	7.7	1	12,5
TOTAL	25	100	34	100	13	100	8	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 6:
Niveles de Vitamina A y Sexo
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.

SEXO	VITAMINA A ($\mu\text{g/dl}$)							
	10 a 19		20 a 25		26 a 30		31 ó más	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
FEMENINO	9	36	14	41,2	6	46,2	4	50
MASCULINO	16	64	20	58,8	7	53,8	4	50
Total	25	100	34	100	13	100	8	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 7:
Niveles de Vitamina A y Graffar
Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” Caracas.

GRAFFAR	VITAMINA A ($\mu\text{g/dl}$)							
	10 a 19		20 a 25		26 a 30		31 ó más	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
III	0	0	4	11,8	3	23,1	0	0
IV	10	40	15	44,1	5	38,5	5	62,5
V	15	60	15	44,1	5	38,5	3	37,5
TOTAL	25	100	34	100	13	100	8	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 8:
Niños con citología ocular normal y anormal
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.

CITOLOGIA		
OCULAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL	19	23,75
ANORMAL	61	76,25
TOTAL	80	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 9:
Citología Ocular y Grupos Etarios
Hospital de Niños “J. M. de los Ríos” Caracas.

GRUPOS ETARIOS (MESES)	CITOLOGIA NORMAL		CITOLOGIA ANORMAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0 a 6	1	5,3	5	8,2
7 a 12	5	26,3	9	14,8
13 a 18	2	10,5	5	8,2
19 a 24	4	21,1	13	21,3
25 a 30	1	5,3	4	6,6
31 a 36	1	5,3	8	13,1
37 a 42	0	0	4	6,6
43 a 48	3	15,8	7	11,5
49 a 54	0	0	2	3,3
55 a 60	2	10,5	4	6,6
TOTAL	19	100	61	100

Fuente: datos recopilados por las autoras

Tabla 10:
Citología Ocular y Sexo
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.

SEXO	CITOLOGIA NORMAL		CITOLOGIA ANORMAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	9	47	24	39,3
MASCULINO	10	52	37	60,65
TOTAL	19	100	61	100

Fuente: Datos recopilados por las autoras

Tabla 12:
Citología Ocular y Vitamina A
Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas.

VITAMINA A (µg/dl)	CITOLOGIA NORMAL		CITOLOGIA ANORMAL	
	Frecuencia	Porcentaje del total	Frecuencia	Porcentaje del total
10 a 19	9	11,3 %	16	20,0%
20 a 25	4	5,0%	30	37,5%
26 a 30	5	6,3%	8	10,0%
31 ó más	1	1,3%	7	8,8%
TOTAL	19	23,9	61	76,3

Fuente: Datos recopilados por las autoras

VII. GRÁFICOS

Gráfico 1.
Distribución de la muestra según resultados de la citología.

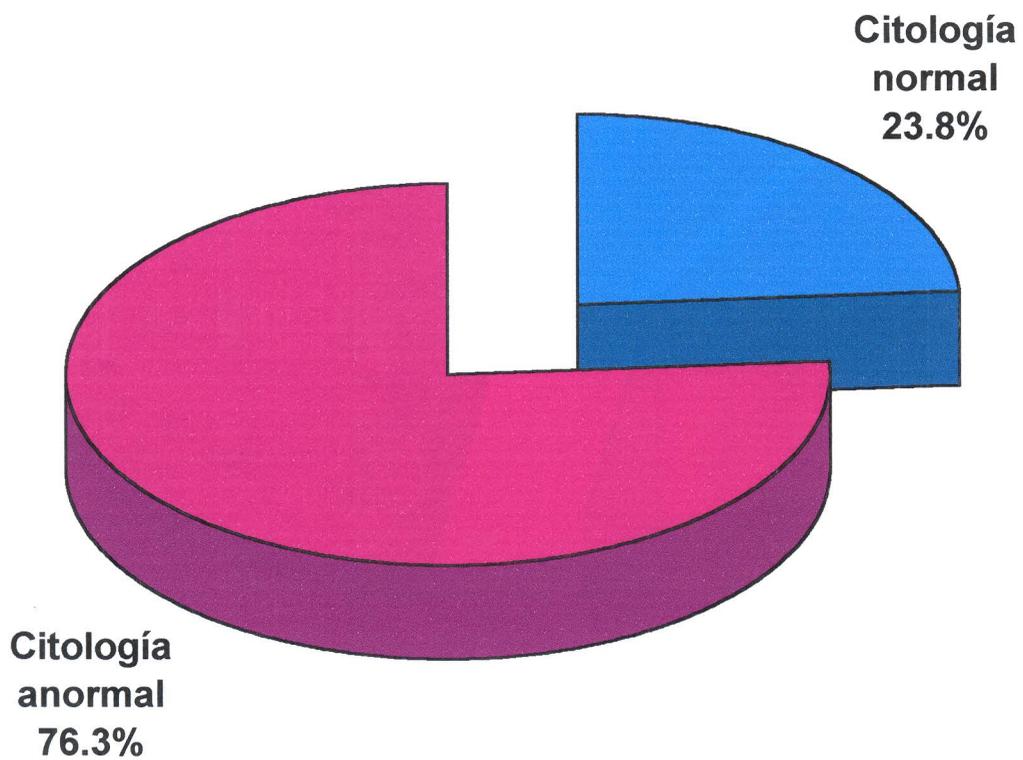


Gráfico 2.
Distribución de la muestra según el estrato social.

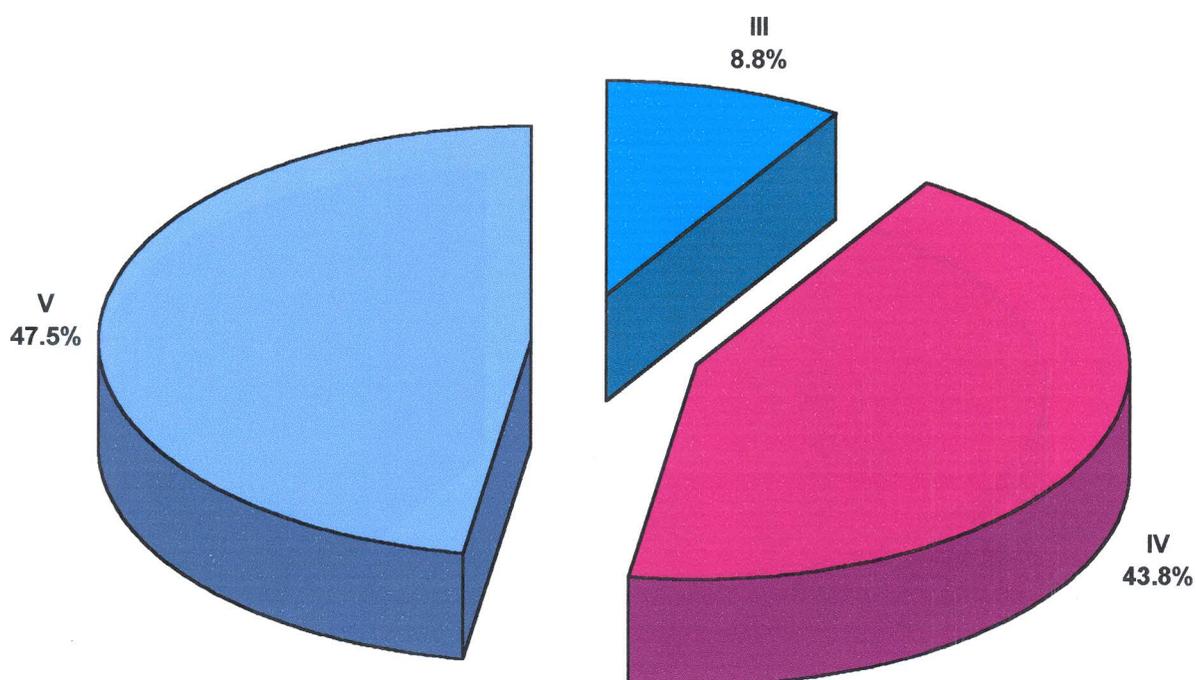


Gráfico 3.
Distribución de la muestra según el sexo.

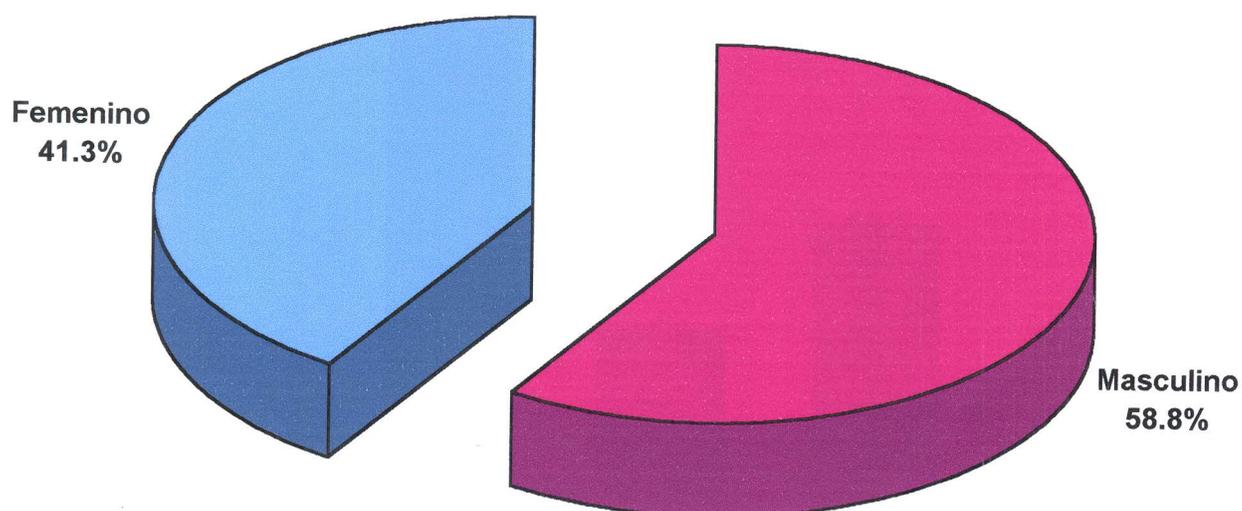


Gráfico 4.
Distribución de la muestra según grupo de edades.

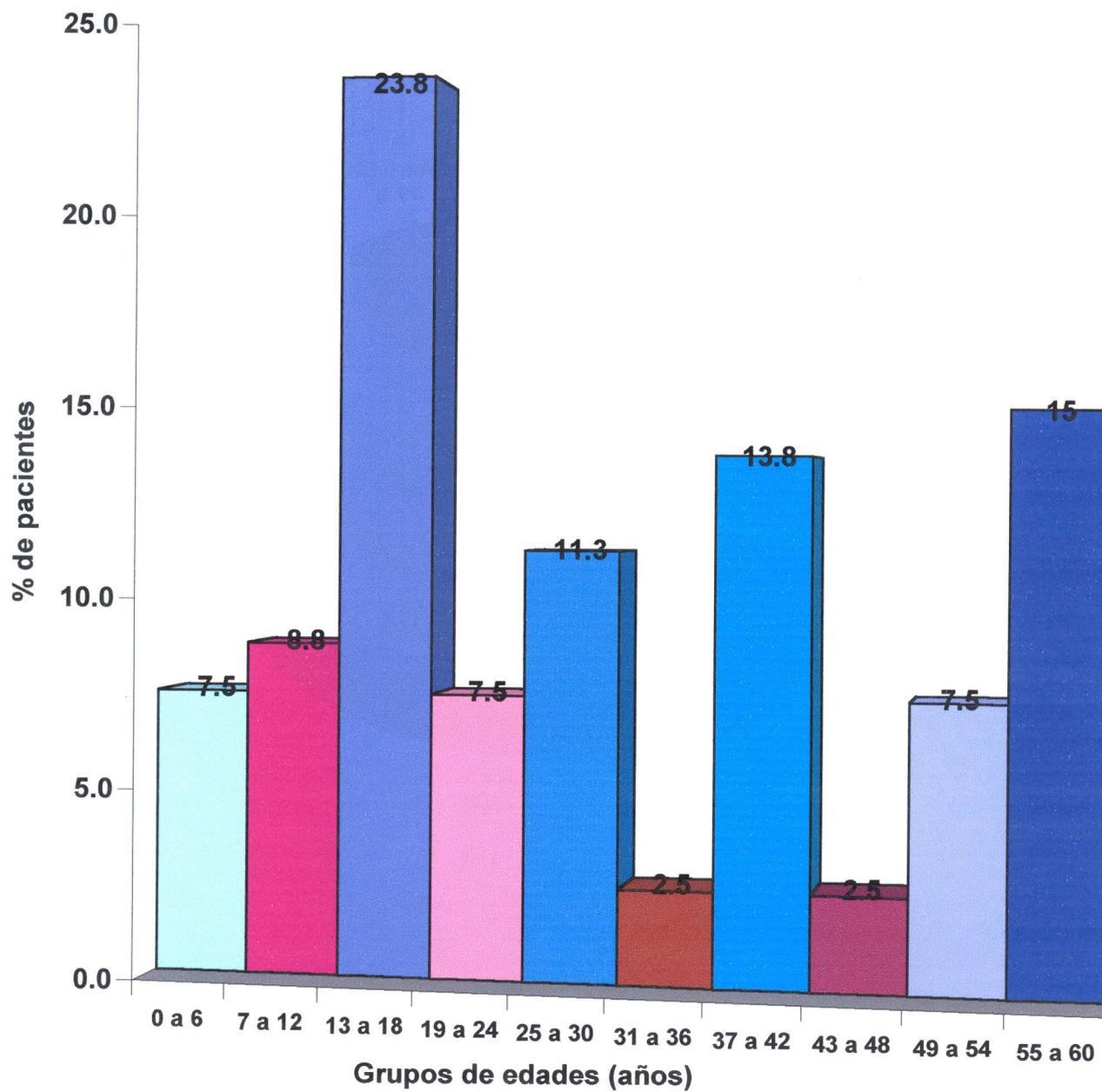


Gráfico 5.
Distribución de la muestra de acuerdo a los niveles de vitamina A.

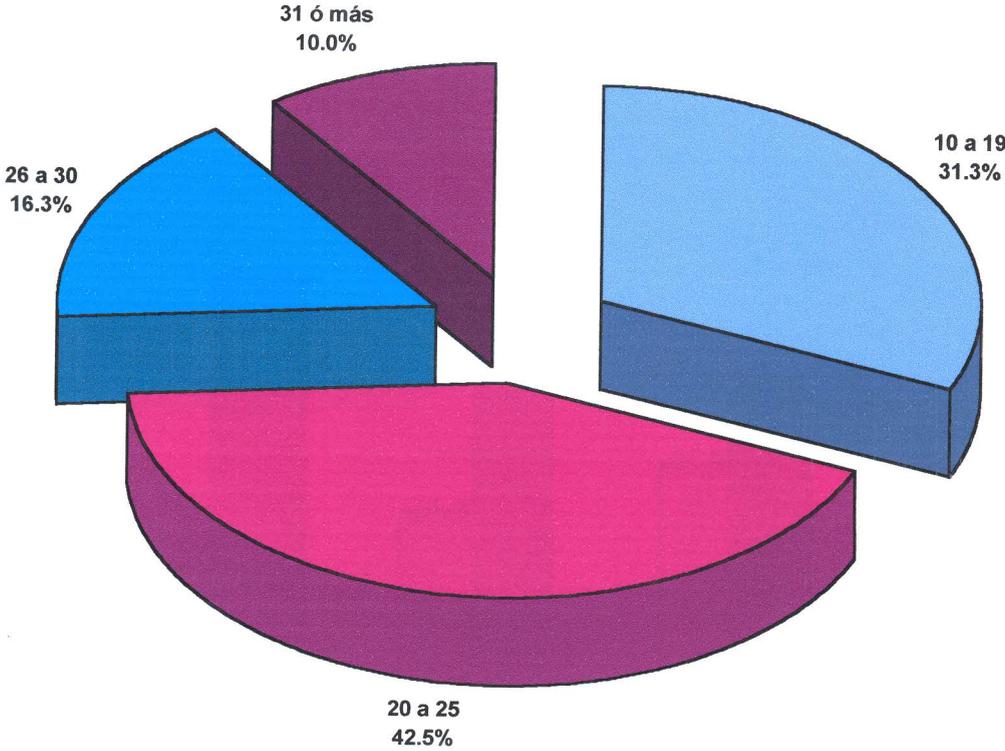


Gráfico 6.
Distribución de la muestra según los niveles de vitamina A y el sexo.

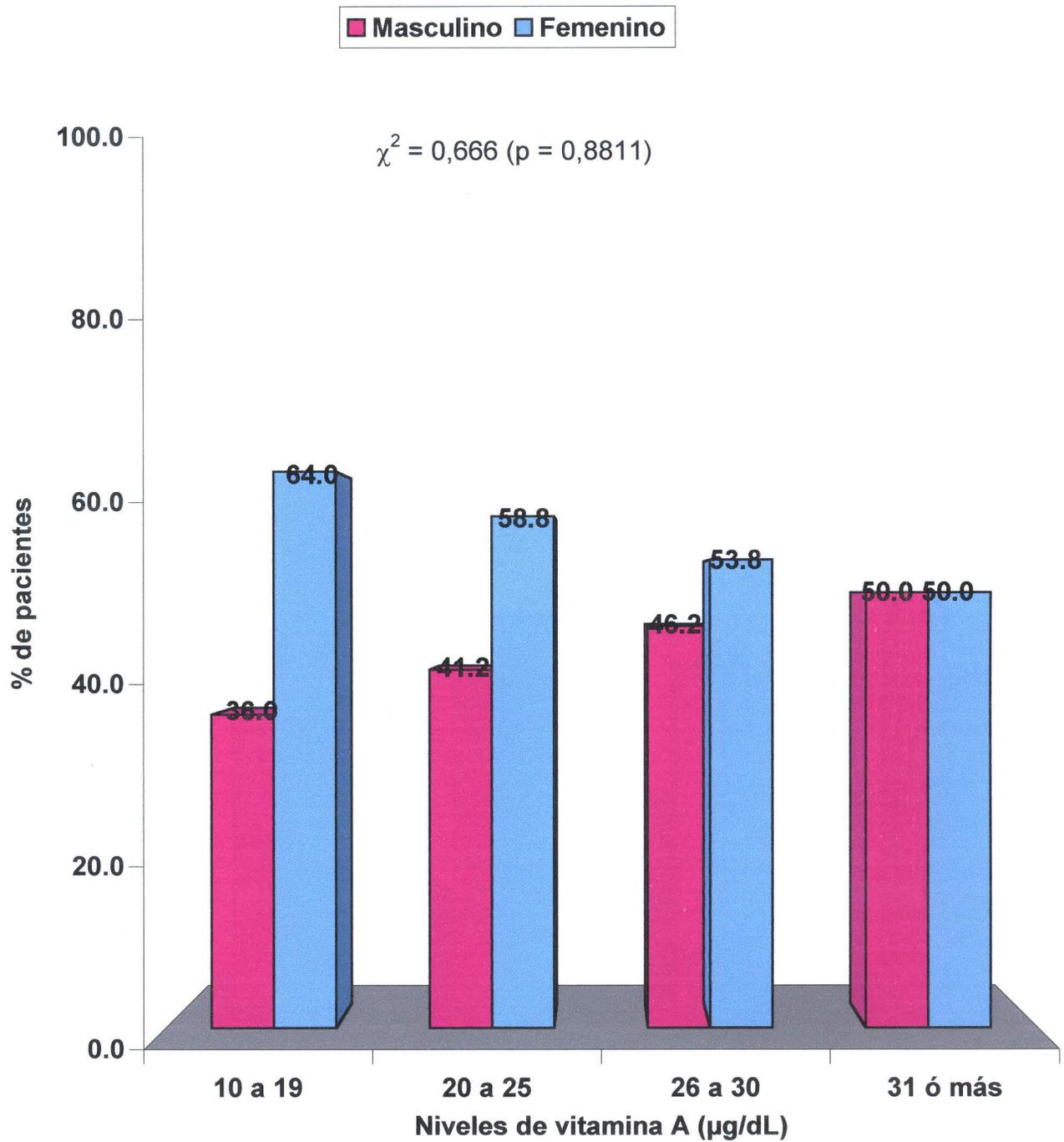


Gráfico 7.
Distribución de la muestra según niveles de vitamina A y estrato social.

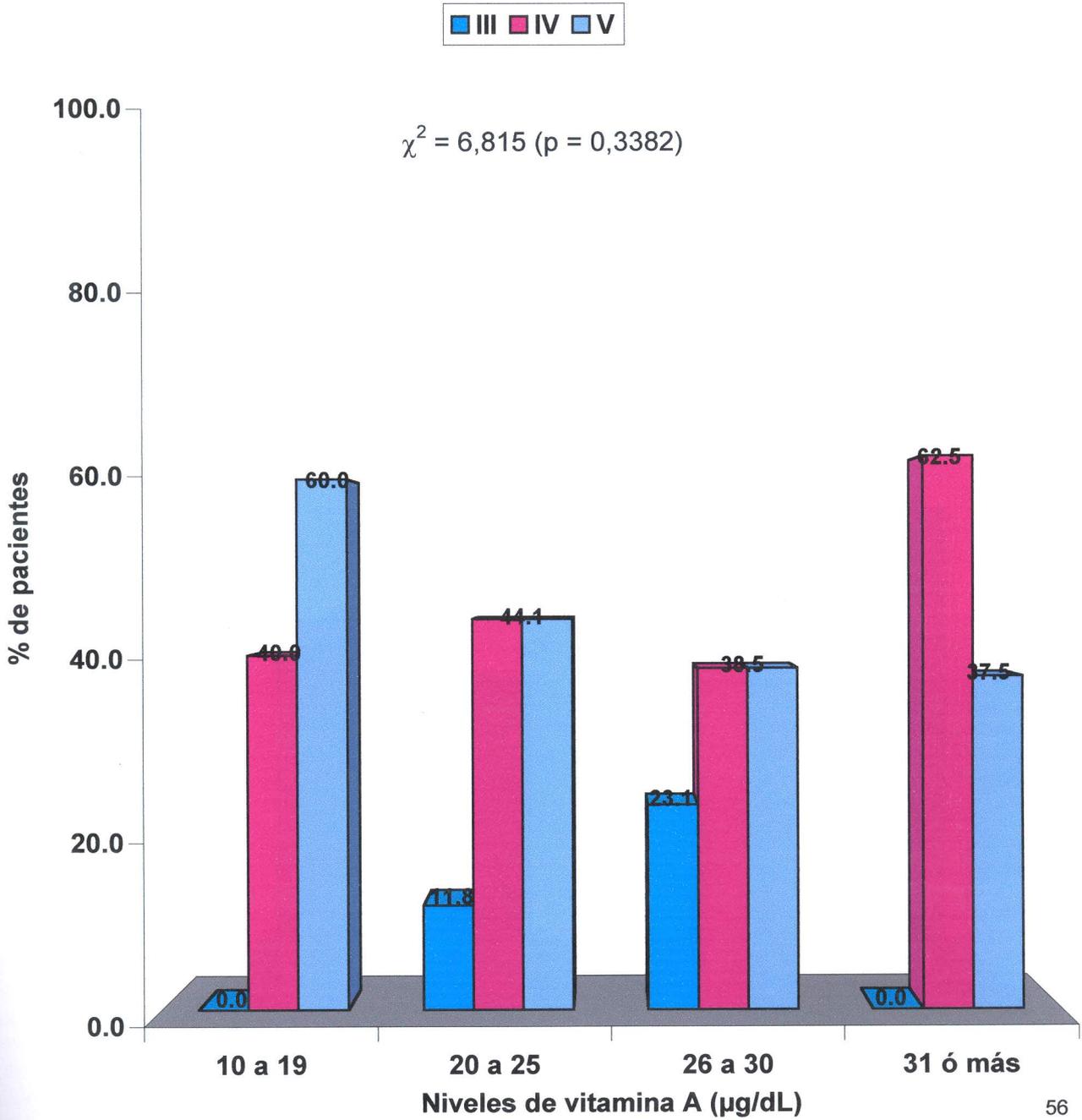


Gráfico 8. Distribución de la muestra según resultado de la citología y sexo.

■ Masculino ■ Femenino

$\chi^2 = 0,384$ (p = 0,5349)

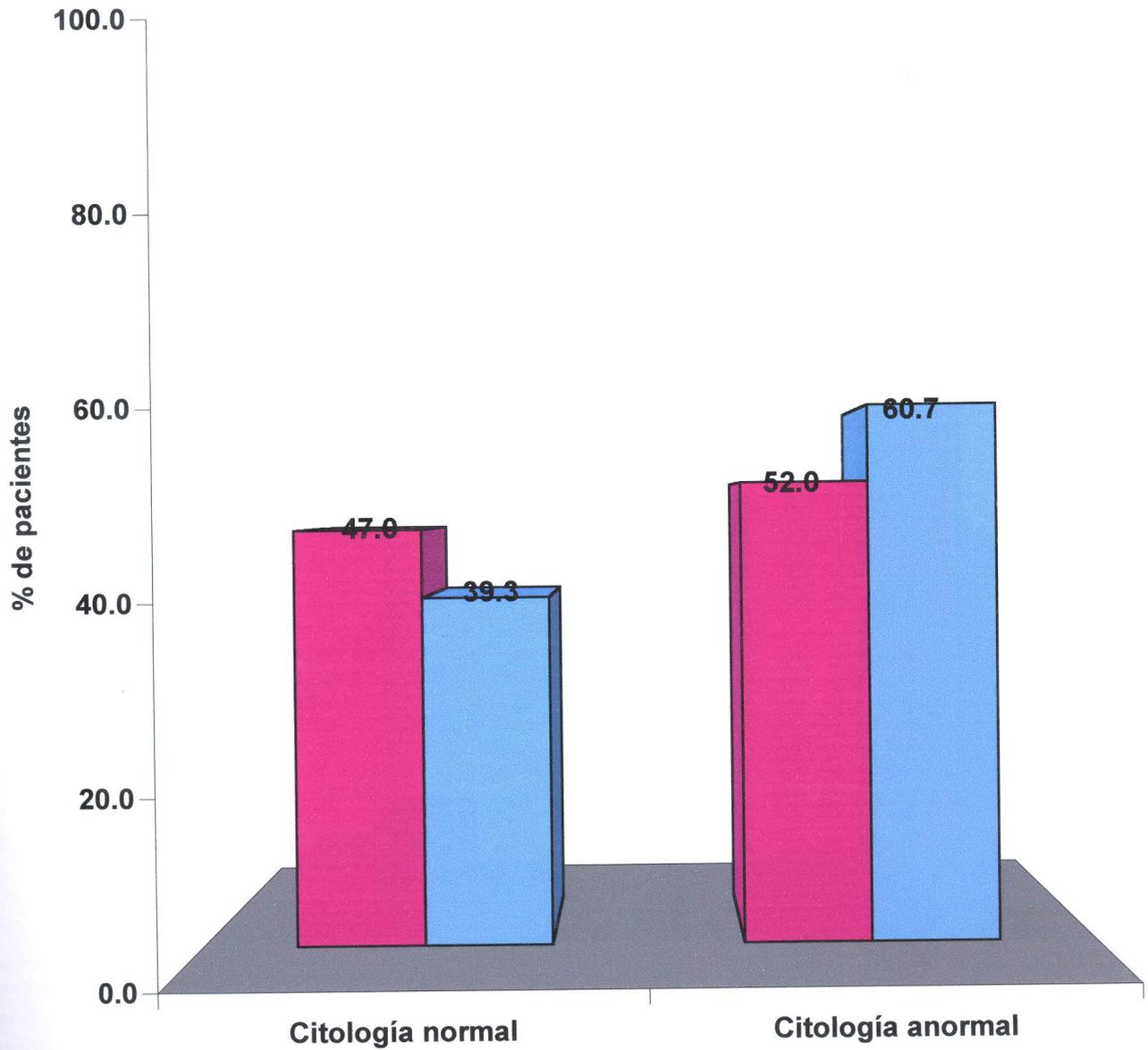


Gráfico 9.
Distribución de la muestra según resultado de la citología y estrato social.

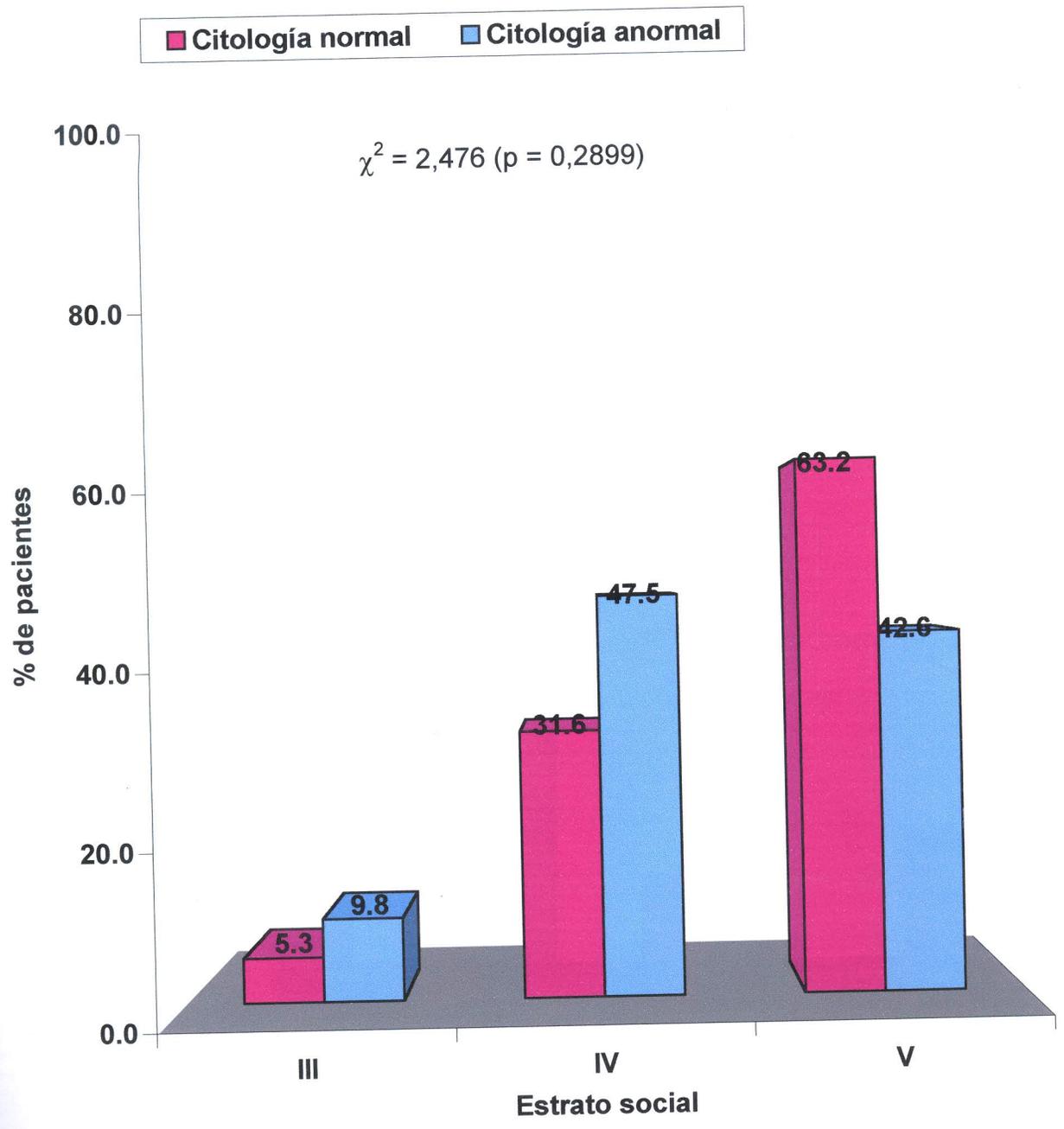
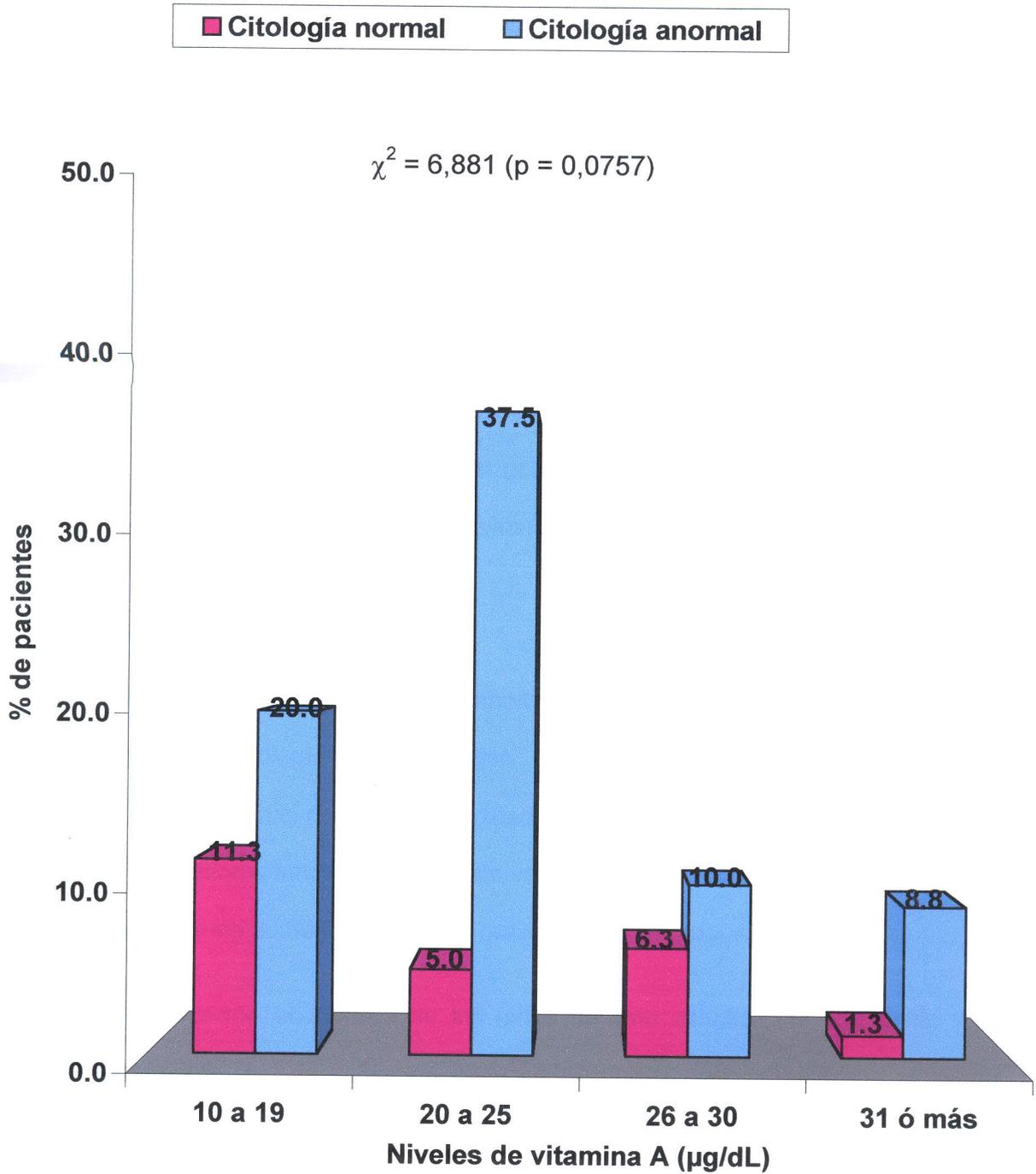


Gráfico 10. Distribución de la muestra según niveles de vitamina A y resultado de la citología.



VI. Discusión.

Los niveles séricos de vitamina A en este trabajo evidencian que 31,3% de la población tenían valores entre 10 a 20 $\mu\text{g/dl}$, lo que indica un problema severo de déficit subclínico de vitamina A en la población estudiada, al ser comparados con las tablas de la Organización Mundial de la Salud, indicadores usados para vigilar la deficiencia de Vitamina A. (4) En la literatura nacional revisada, se encontraron resultados similares a este estudio. Chacón, y col. obtuvieron valores subclínicos en 28% de la población estudiada (14), al igual que Figueroa y col un 28,6%. (16) Geraldí y col. (12) reportan en una población pesquera niveles subclínicos de vitamina A de 65%, esto nos hace inferir que aunque los trabajos revisados, son con poblaciones pequeñas, podríamos tener un problema severo de déficit subclínico de vitamina A en nuestro país para este grupo etario.

El porcentaje de citología ocular anormal encontrado fue 76,25% y sólo el 23.75% de todas las citologías eran normales. Al correlacionar este dato con las tablas de la Organización Mundial de la Salud, indicadores usados para vigilar la deficiencia de Vitamina A e indicadores funcionales (4), este valor está por encima de 40% lo cual hace pensar en un problema de déficit subclínico grave en nuestra población de estudio.

La estratificación económica de los niños de este estudio, es semejante a la descrita actualmente para la población venezolana, donde encontramos que el mayor porcentaje de niños que acudieron al hospital pertenían a los estratos socioeconómicos IV y V de la población, no encontramos ningún paciente de estrato socioeconómico I. Al realizar asociación entre el déficit subclínico de vitamina A y la citología ocular anormal

encontramos el mayor porcentaje en el estrato socioeconómico IV y V, sin embargo para las dos categorías el valor no fue significativo ($P > 0,05$). Estos resultados son similares a otros trabajos realizados en una población rural (12). La condición de pobreza conduce a la vulnerabilidad integral de los niños, que se ha denominado Hambre Oculta, desnutrición que no es evidente y que por lo tanto no es fácil de diagnosticar, donde los rasgos más importantes son la alteración de micronutrientes en ausencia de síntomas clínicos y la disminución de las reservas, lo que se corresponde con la etapa subclínica de la desnutrición. (28)

No hubo significancia entre niveles subclínicos de vitamina A, citología ocular y el sexo, sin embargo al analizar los porcentajes encontramos que tanto para valores subclínicos de vitamina A, como citología ocular anormal, el sexo masculino fue más frecuente, esto es similar a algunos trabajos donde reportan que valores bajos de vitamina A son mayores en el sexo masculino que en el femenino (3, 20,29), sin embargo otros estudios revelan que no hay relación con el sexo. (18, 28, 30)

Al comparar vitamina A y citología ocular con la edad, se encontró que el mayor porcentaje de valor subclínico para vitamina A y citología ocular anormal fue en los niños entre siete meses y tres años, tal cual como lo describe Sommer. (31) Esta es la población más expuesta, ya que a partir de esta edad los niños requieren una alimentación suplementaria con productos ricos en vitamina A, un gran porcentaje ya no recibe leche materna por distintos motivos, en particular ignorancia (uso de biberón con fórmulas diluidas incorrectamente, descremadas, etc.), no utilizan algunos alimentos ricos en betacarotenos como hojas verdes, auyama, no ingieren adecuadamente alimentos proteicos animales que son una de las fuentes más importantes de vitamina A, muchos de

ellos presentan infecciones respiratorias y diarrea, que aumentan las demandas de vitamina A.

En Venezuela, encuestas nutricionales realizadas: Figueroa, Fuenmayor y Reyes (16), Estudios de Consumo de la Encuesta Nacional de Nutrición del Instituto Nacional de Nutrición (1981-1982), la encuesta del Proyecto Venezuela y la encuesta de seguimiento al consumo de la Oficina Central de Estadística e Informática (11) reportan datos de ingesta adecuada de vitamina A, por otro lado en Venezuela se decretó en agosto de 1992 el enriquecimiento obligatorio de las harinas de maíz con hierro y vitamina A, B1, B2 y niacina, posteriormente se agregó a la harina de trigo, pero al revisar los resultados de pruebas bioquímicas (niveles séricos de vitamina A) en diversos ensayos encontramos valores subclínicos de vitamina A. Inclusive en el estudio de Fundacredesa: Impacto poblacional en Venezuela por el enriquecimiento con hierro y vitaminas de las harinas precocidas de consumo humano realizado entre los años 1996 y 1998, donde se encuentra un alto porcentaje de niveles séricos de retinol subclínico en niños menores de 3 años. (32)

Al revisar exhaustivamente la citología ocular y niveles de vitamina A, no hubo relación entre estas dos variables. La técnica de impresión conjuntival fue propuesta como un método simple y menos invasivo para determinar Xeroftalmía temprana y deficiencia subclínica de vitamina A (21). Estudios previos en la India e Indonesia mostraron que el test es un buen indicador de esta condición (18). La Citología Ocular ha sido realizada inclusive en pacientes con falla hepática donde los niveles de retinol son bajos, reportando una sensibilidad muy alta (33). Otros estudios inclusive han demostrado que la citología ocular podría ser de utilidad para observar la respuesta de una dosis de

vitamina A, 3 a 4 meses después de la suplementación. (24,33) Sin embargo estudios realizados en Guatemala, Gadowski et al. 1989 (34), mostraron falla para detectar niveles subclínicos de vitamina A. De igual manera, Rahman y col. en Bangladesh en 1995 encontraron muy poca sensibilidad de la citología ocular comparada con otros métodos. (29) En 1994 Fusch y col., realizaron una comparación entre citología conjuntival y valores de vitamina A en 128 niños pobres de Tailandia encontrando, que el método tiene baja sensibilidad y especificidad (35), lo que coincide con este estudio. Esta diversidad de respuestas en la sensibilidad y especificidad de la citología ocular, al correlacionarla con los valores subclínicos de vitamina A, han tenido algunas interpretaciones, las cuales incluyen las siguientes: en algunos de los estudios el tamaño de la muestra no ha sido significativo, los cambios oculares se encuentran con más frecuencia en niños preescolares, la interpretación de la citología ocular debe ser realizada por expertos (no es fácil su interpretación), requiere de entrenamiento cuidadoso del personal para la toma de la muestra y lectura con el microscopio, además hay diversos métodos de estandarización de la citología ocular.

VII. CONCLUSIONES.

Al analizar los niveles de vitamina A y de citología ocular por separado y desde el punto de vista de Salud Pública nos encontramos ante un problema de deficiencia de vitamina A grave para este grupo etario.

No hubo correlación significativa entre la citología ocular y los niveles subclínicos de vitamina A.

La técnica de citología de impresión conjuntival no resultó práctica en este trabajo, resulta difícil conseguir el papel de filtro en el país, la técnica de toma de la muestra no la consideramos fácil, requiere entrenamiento, el niño llora y rechaza el procedimiento, lo que ocasiona stress al niño y a la madre, que no siempre está dispuesta a que se le tome la muestra a su hijo, la coloración y lectura de la muestra no es del dominio de los patólogos generales, siendo necesario el apoyo del oftalmopatólogo.

La técnica de citología ocular fue poco específica y sensible para correlacionarla con el déficit subclínico de vitamina A.

VIII. RECOMENDACIONES.

1.- Realizar un estudio de deficiencia de vitamina A a gran escala en todo el territorio para establecer con certeza la gravedad del problema en el país.

2.- No recomendamos el método de citología ocular para diagnóstico de déficit de vitamina A en el país, por requerir de personal especializado y entrenado para la toma de la muestra, el procesamiento de la misma y la observación de las láminas en el microscopio y aunque el método no es invasivo resulta en un nivel de stress alto para el niño y la madre.

3.- Detectar valores de déficit grave de vitamina A en estudios de mayor cobertura y señalar la necesidad de usar otras formas de suplementación, como la administración de vitamina A, en conjunto con el programa de inmunizaciones, según recomendaciones de la OMS. (Anexo 4)

REFERENCIAS

- 1) WHO. Vaccines, Immunization and Biologicals Vitamin A deficiency. 2001 Jul. Available at: URL: <http://www.who.int/vaccines-diseases/en/vitamin/advocacy/adv01.Shtml>. Accessed December 2, 2001
- 2) Mahan, Arlin. Krause. Vitaminas en: Nutrición y Dietoterapia. 8ª ed. México Interamericana McGraw-Hill, 1995. p. 71-5
- 3) Mc Laren D, Frigg M, Manual de ver y vivir sobre los trastornos deficiencia de vitamina A (VADD) OMS. OPS, 1999. p. 1-116
- 4) OMS/UNICEF. Indicadores usados para vigilar la deficiencia de vitamina A. Bol Oficina Sanit Panam 1994;117(6):567-73
- 5) De Abreu J, Borno S, Montilla M, Santos C, Azuaje A, Dini E. Deficiencia de vitamina A en niños desnutridos y eutróficos de una población urbano-marginal de Caracas. Arch Ven Puer Ped 2001;64(4) 177-83
- 6) Mora J, Gueri M, Mora O, Vitamin A deficiency in Latin America and the Caribbean: An Overview. Pan Am J Public Health 1998;4(3):178-85
- 7) Organización Panamericana de la Salud. Visión integrada de la suplementación con vitamina A en las Américas, Informe de la Reunión Regional Managua. Nicaragua: May 2001 p. 1-50

- 8) WHO: Vitamin A Deficiency. 2000. Available at: URL: <http://www.who.int/vaccinesdisease/diseases/vitamin.html>. Accessed December 2, 2001
- 9) Dary O, Avances en el proceso de fortificación de azúcar con vitamina A en Centroamérica. Bol Oficina Sanit Panam 1994;117(6):529-537
- 10) PAHO, Division of health promotion and protection food and nutrition program and division of vaccines and immunization of the Pan American Health Organization. Providing vitamin A supplements through immunization and other health contacts for children 6-59 months and women up to 6 weeks postpartum. A Guide for Health Workers, Second edition 2001:1-23 available from [http:// www.paho.org](http://www.paho.org). Accessed April 5, 2002
- 11) Werner J, Entrena A. La situación de la vitamina A en Venezuela. Anales Venezolanos de Nutrición 1994; 6: 19-24
- 12) Gerardi A, Marmo O, de Sanabria I, Hagel I, Lynch N, Rodríguez L: Valoración integral de la condición de vitamina A en niños de una población pesquera. Arch Ven Puer Ped 1997;60(2):82-5
- 13) Rodríguez L, Aponte W, Fuino R, Raydan E, Gerardi A, Tovar E. Factores asociados a deficiencia de vitamina A en niños. Arch. Ven Puer Ped 1996;59 (3):158-64
- 14) Chacón R, Cordero R, Benito R, Caría D, Hevia P. Concentración plasmática de vitamina A y E en niños menores de siete años. Arch Ven Puer Ped 1999;62 Supl 1: 79-80

- 15) Guerra A, Geraldino N, Dugarte L, Beitía J, Marmo O, Garces M, Niveles séricos de vitamina A en niños con Celulitis y Neumonía. Arch Ven Puer Ped 2000,63 Supl 2:3
- 16) Reyes C, Figueroa O, Fuenmayor ME. Déficit de vitamina A en lactantes Arch Ven Puer Ped 2001; 64 Supl 2: 52
- 17) Tomey C, Landaeta M, García M, Hevia P, Layrisse M, Méndez H. Crecimiento físico y estado nutricional antropométrico de hierro y vitamina A en escolares de Venezuela, available from: <http://www.pediatria.org/avpp/9962/99624/Macias.htm> Accessed April 5,2.002
- 18) Natadisatra G, Wittpne JR, West KP, Muhilail S, Impression cytology for detection of vitamin A deficiency. Archives of Ophtamology 1987;105:1224 –1228
- 19) Moreira E, Valdés A, Rojo M, Martínez H, López I. , Pacheco Y. Vitamina A, citología conjuntival y complicaciones clínicas en niños hospitalizados por neumonía. Bol Oficina Panam 1996;121(4): 283-90
- 20) Natadisastra G, Wittpenn J, Muhilal, West K, Mele L, and Sommer A. Impression Cytology: a practical index of vitamin A status. Am J Clin Nutr. 1988;48:695-01
- 21) Amedee-Manesme O, Luzeau R, Wittepen J, Hanck A, Sommer A. Impression cytology detects subclinical vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr 1988;47:875-8

- 22) Natadisastra G, Wittpenn J, West K, Muhilal, Sommer A. Impression Cytology for Detection of Vitamin A Deficiency. Arch Ophtalmol. 1987;105: 1224-28
- 23) Manesme O, Luzeau R, Wittepen J, Hanck A, Sommer A. Impression cytology detects subclinical vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr. 1988;47:875-8
- 24) López M, Landaeta M, Méndez H. Evaluación nutricional antropométrica: Combinación de tres indicadores. Arch Ven Puer Ped 1983; 46:98-05
- 25) Bieri Jg, Tolliver Tj, Catignani GL. Simultaneous determination of alfa-tocoferol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. Am J Clin Nutr 1979;32:2143-9
- 26) Sheeffer C, Tseng G Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. Ophtamology 1985; 92(6):728-33
- 27) Norman S, Streiner. Bioestadística. New Cork. Mosby Year Book. 1998.
- 28) López de Blanco M. El pediatra ante el hambre oculta. Arch Ven Ped 1999; 62 Supl 2:32-34
- 29) Rahman M, Mhalanabis D, Wahed M, Islam M, Habte D, Khaled M et al. Conjunctival Impression Cytology Fail to Detect Subclinical Vitamin A Deficiency in Young Children Amer Inst Nutr. 1995: 1869-74

- 30) Flores H., Acevedo MC., Campos F., Barreto-Lins M, Cavalcanti A., Salcano A, y col. Curva de distribución de vitamina A sérica para niños de 2 a 6 años con estado adecuado de vitamina A: una población de referencia. Arch Lat Nutr 1992;42(2):215-220
- 31) Sommer A. La carencia de vitamina A y sus consecuencias. Guía practica para la detección y el tratamiento. 3era ed. Ginebra. OMS. 1995. p. 1-72
- 32) MSDS, FUNDACREDESA, UNICEF. Impacto poblacional en Venezuela por el enriquecimiento con hierro y vitaminas de las harinas precocidas de consumo humano, Caracas, Venezuela FUNDACREDESA, 2000, 1-120
- 33) Chowdhury S, Kumar R, Ganguly N, Kumar I, Verma M, Walia N. Dynamics of conjunctival impression cytologic changes after vitamin A supplementation. British J Nut. 1977;77:863-69
- 34) Gadomski A, Kjolhede C, Wittpenn J, Bulux J, Rosas A, Forman M. conjunctival Impression cytology (CIC) to detect subclinical vitamin A deficiency: comparison of CIC with biochemical assessments. Am J Clin Nutr 1988;49:495-500
- 35) Fusch G, Ausayakhumn S, Ruckphaopunt S, Tansuhaj A, Suskind R. Relationship between vitamin A deficiency, malnutrition, and conjunctival impression cytology. Am J Clin Nutr. 1994;60:293-8.

ANEXOS

ANEXO 1

AUTORIZACION

Yo _____ como representante legal de
_____ autorizo a las Dra.
Gloria González, Dra. Morella Salazar y Dra. Nancy Zerpa. para que procedan a tomar
una muestra de 3 ml de sangre y una muestra para citología ocular de conjuntiva bulbar
con papel de filtro, a mi representado, con la finalidad de realizar el trabajo de
investigación sobre **VITAMINA A: COMPARACIÓN EN LA CITOLOGIA CONJUNTIVAL
Y LOS NIVELES EN SANGRE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS**

C. I: _____

ANEXO 2

ESTRATIFICACIÓN SOCIAL: METODO DE GRAFFAR MODIFICADO*

PROFESIÓN DEL JEFE DE LA FAMILIA	NIVEL DE INSTRUCCIÓN DE LA MADRE	FUENTE DE INGRESO	CONDICIONES DE ALOJAMIENTO	ESTRATO SOCIAL
1. A. UNIVERSITARIO B. ALTOS COMERCIALES C. CARGOS GERENCIALES O ALTA DIRECCIÓN (públicos o privados)	1 UNIVERSITARIA O EQUIVALENTE -Título universitario, politécnico o pedagógico	1 FORTUNA HEREDADA O ADQUIRIDA (rentas) -Grandes negocios -Ganancias en juegos	1 VIVIENDA CON OPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS EN AMBIENTE DE GRAN LUJO Y DE GRANDES ESPACIOS	I (4-6)
2 PROFESIONES TÉCNICAS -Títulos de escuelas técnicas Industriales -Instituto Universitario -Artistas de teatro, pintura y afines, concursos(locutores)	2 DECUNDARIA O TÉCNICA SUPERIOR COMPLETA -Bachillerato completo con o sin mención especial -Escuelas técnicas	2 GANANCIAS, BENEFICIOS, HONORARIOS PROFESIONALES -Ingreso o beneficios (utilidades de empresas o negocios). -Honorarios médicos, abogados etc.	2 VIVIENDAS CON OPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS EN AMBIENTES CON MENOS LUJO Y ESPACIOS AMPLIOS	II (7-9)
3 EMPLEADOS SIN PROFESIÓN UNIVERSITARIA O CON TÉCNICA INFERIOR -empleados privados o públicos -Cursos cortos -Secretarías mecanógrafas	3 SECUNDARIA INCOMPLETA O TÉCNICA INFERIOR -Bachillerato incompleto -Cursos técnicos oficiales o privados: INCE, Academias Privadas	3 SUELDO MENSUAL -Remuneración calculada sobre una base mensual o anual, y generalmente pagada mensualmente: todos los empleados perciben sueldo	3 VIVIENDA CON BUENAS CONDICIONES SANITARIAS EN ESPACIOS SUFICIENTES	III (10-12)
4 OBREROS ESPECIALIZADOS -Obreros clasificados o especializados: Chofer, Tractorista, Pintor, Agricultor (especialista)	4 PRIMARIA O ALFABETA -Algún grado de educación primaria o que saben leer o escribir	4 SALARIO SEMANAL -Remuneración calculada por semana, por día o por tarea realizada a destajo	4 VIVIENDA CON AMBIENTES ESPACIOSOS O REDUCIDOS CON DEFICIENCIA EN ALGUNAS CONDICIONES SANITARIA	IV (13-16)
5 OBREROS NO ESPECIALIZADOS -Obreros no calificados o especializados: Jornaleros, Pisatarios, Vendedores, Servicio doméstico	5 ANALFABETA Persona que no sabe leer ni escribir	5 DONACIONES DE ORIGEN PUBLICO O PRIVADO -Ayudas o subsidios otorgados por organismos públicos o privados RANCHO O VIVIENDA CON ESPACIOS MUY INSUFICIENTES Y CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS	5 RANCHO O VIVIENDA CON ESPACIOS MUY INSUFICIENTES Y CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS	V (17-20)

*Modificado para Venezuela por el Dr. Hernán Méndez Castellano. Arch. Venez Puer Ped. 1986;49:93-104

ANEXO 3

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____

DIRECCIÓN: _____

TELEFONO: _____ EDAD _____ SEXO _____

CONDICION SOCIO ECONOMICA

GRAFAR I _____ II _____ III _____ IV _____ V _____

EXAMEN FÍSICO

NORMAL _____ ALTERADÓ _____ ESPECIFIQUE _____

EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA

PESO _____ TALLA _____ CBI _____

P/E _____ T/E _____ P/T _____

DIAGNOSTICO NUTRICIONAL _____

DETERMINACIÓN SEROLOGICA DE RETINOL _____

CITOLOGIA IMPRESIÓN CONJUNTIVAL:

OJO DERECHO: ESTADIO 0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____

OJO IZQUIERDO: ESTADIO 0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____

COMENTARIOS _____

MUESTRA TOMADA POR. _____

A N E X O 4

Esquema de Suplementación de Vitamina A en Niños de 6 a 59 meses

Edad	Dosis	Frecuencia
6 a 11 meses	100.000 UI (30 mg)	Una vez cada 4 a 6 meses
12 a 59 meses	200.000 UI (60 mg)	Una vez cada 4 a 6 meses

Fuente: PAHO: Providing vitamin A supplements through immunization and other health contacts for children 6-59 month and women up to 6 weeks postpartum 2º Ed 2001

**Esquema de Suplementación con Vitamina A Para Prevenir la Deficiencia de
vitamina A en mujeres 6 Semanas Después del Parto**

Frecuencia	Tiempo	Dosis
Primera dosis	Inmediatamente después del egreso	200.000 UI (60 mg)
Segunda dosis	24 horas después de la primera dosis dentro de las 6 semanas después del egreso	200.000 UI (60mg)
Diariamente	Hasta seis semanas después del egreso	10.000 UI (3mg)
Semanalmente	Hasta seis semanas después del egreso	25.000 UI (7,5 mg)

Fuente: PAHO: Providing vitamin A supplements through immunization and other health contacts for children 6-59 month and women up to 6 weeks postpartum 2° Ed 2001