

Vitamina A: Aspectos clínicos y uso terapéutico

Josefa M. Vivas de Vegas¹, Jacqueline Alvarez Pérez², María Elena González Costales³

RESUMEN La vitamina A es esencial para la visión, el crecimiento y diferenciación celular, la reproducción y la integridad del sistema inmune. Su deficiencia constituye uno de los principales problemas de Salud Pública en países en desarrollo, manifestada por la xeroftalmia y ceguera permanente, que afecta predominantemente a niños pre-escolares, estimándose que anualmente aparecen 1.000.000 de casos nuevos de deficiencia. La toxicidad ha sido asociada con un consumo excesivo de suplementos de vitamina A, pero los casos de hipervitaminosis A no pasan de los 200 anuales. En humanos, se han asociado las malformaciones congénitas con el uso indiscriminado de altas dosis de vitamina A por la madre. Actualmente, se están desarrollando numerosas investigaciones que revelan la utilidad terapéutica de esta vitamina en la prevención y tratamiento del cáncer, enfermedades dermatológicas y en pacientes que reciben soporte nutricional. El propósito de este artículo es revisar los conocimientos actuales acerca de la deficiencia, toxicidad y usos terapéuticos de la vitamina A. *An Ven Nutr* 1991;4:65-71

PALABRAS CLAVE: Vitamina A, retinoides, retinol, carotenoides, deficiencia de vitamina, hipervitaminosis A.

Introducción

La ceguera nocturna fue una enfermedad bien conocida en el antiguo Egipto 1500 a.C. y su cura fue aplicar tópicamente el jugo de hígado cocido. Los griegos antiguos recomendaban la ingesta de hígado cocido, como su aplicación tópica, prácticas que aún en el presente se realizan en algunas regiones. El principio activo presente en el aceite de hígado es la vitamina A. En 1915 McCollum y Margarita Davis en Wisconsin demostraron que la mantequilla y la yema de huevo contenían un factor de crecimiento para ratas y lo llamaron "factor A soluble en grasa". Simultáneamente, Osborn y Mendel en New Haven encontraron un factor en el aceite de hígado de bacalao y en la mantequilla. (1,2).

La vitamina A es un nutriente esencial para el ser humano, que no puede ser sintetizado en el organismo. Es necesaria para la visión, la integridad de membranas, la reproducción, el funcionamiento normal de células, el crecimiento y desarrollo y la integridad del sistema inmune. Interviene en la síntesis de glucoproteínas, esenciales en la secreción mucosa de los epitelios. Aunque es un nutriente de profundos efectos en casi todos los tejidos del organismo, el único papel que se conoce en detalle es su función en el órgano de la visión (1-4).

Existen diversos compuestos de Vitamina A: la vitamina A preformada o Retinol (A_1), Dehidrorretinol (A_2), Retinal (A_1 Aldehído), Acido Retinoico. Los compuestos provitamina A son los llamados carotenoides, existiendo aproximadamente más de 600, de los cuales 50 son importantes, y de éstos el betacaroteno, alfa, gamma y lico-

pene los de mayor interés. Además de los carotenoides y la vitamina A presentes en los alimentos, han sido sintetizados numerosos análogos, llamados retinoides (1,5).

La vitamina A en la dieta proviene del retinol (vitamina A preformada) y de varios carotenos que son provitamina A. El retinol no sólo se encuentra en alimentos de origen animal, especialmente hígado, leche sin descremar y huevos. Son buenas fuentes de caroteno: ciertas verduras de color amarillo intenso, como la calabaza y la zanahoria; el maíz amarillo; las hojas de color verde oscuro; y las frutas amarillas, tales como la lechosa y el mango (6).

Constituye una de las pocas vitaminas en la cual tanto su deficiencia como exceso representan problemas de salud importantes.

Esta revisión tiene como objetivo tratar los aspectos clínicos de la deficiencia y de la hipervitaminosis A, así como su utilidad terapéutica.

1 Médico Nutrólogo. Directora del Internado Docente en Nutrición Clínica, Departamento de Nutrición, Hospital Privado Centro Médico de Caracas. Profesor Asociado USB.

2 Especialista en Nutrición Clínica en Endocrinología. Coordinadora Docente y Nutricionista Adjunta, Departamento de Nutrición, Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

3 Licenciada en Nutrición. Nutricionista Adjunta. Departamento de Nutrición, Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

Solicitar copias a: Josefa Vivas de Vegas, Centro Médico de Caracas, Departamento de Nutrición, Av. Los Erasos, Plaza El Estanque, San Bernardino. Caracas, Venezuela.

Deficiencia de vitamina A

En humanos, las manifestaciones clínicas más importantes y obvias de la deficiencia de vitamina A son los síntomas oculares que van desde la ceguera nocturna hasta la ceguera permanente.

La deficiencia ocurre en forma endémica en muchos países en desarrollo del Asia, Africa, Medio Oriente, Centro y Suramérica. La xeroftalmia representa la causa más común de ceguera en niños pre-escolares en el planeta y es la segunda carencia nutricional más frecuente después de la malnutrición proteico-calórica. Los estudios de prevalencia estiman que 250.000 pre-escolares en el mundo quedan ciegos anualmente (7).

Otros datos recientes calculan que la magnitud de las consecuencias fisiológicas de la hipovitaminosis A está en el orden de 25 a 50 millones de niños que pueden estar sufriendo de esta carencia nutricional con disminución de los niveles plasmáticos de esta vitamina, de 8 a 9 millones de personas sufren xeroftalmia sin envolver la córnea y su deficiencia aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad (7). La mortalidad del 10 al 20% se incrementa hasta en cuatro veces en pacientes con xeroftalmia (7,9).

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) ha estimado que en setenta y tres países y territorios, esta carencia es un problema importante de Salud Pública. Los niños en edad pre-escolar, las embarazadas y la mujer en etapa de lactancia constituyen los grupos de riesgo. El INCAP hizo una estimación de la población rural de Centroamérica y Panamá con niveles bajos y deficientes de vitamina A (retinol), señalando en esta condición a 3.190.358 personas, de las cuales 1.547.700 son niños menores de 15 años. En algunos países (Haití, Brasil) se ha señalado la presencia de xeroftalmia en un 1,4% de los niños examinados y en el 9,7% de los niños con desnutrición proteico-calórica avanzada (6).

En los países desarrollados, la deficiencia de vitamina A se asocia a casos de malabsorción severa, pobreza extrema, ingesta crónica de alcohol y enfermedad hepática; sin embargo, en estos países se tiende a ignorar la magnitud del problema.

Síntomas y signos oculares

La deficiencia de vitamina A produce un descenso en los niveles plasmáticos, por lo que la vitamina disminuye en el epitelio pigmentario y la retina, con la consiguiente reducción en la producción de rodopsina, apareciendo el síntoma más precoz: la *ceguera nocturna*. Por otra parte, la disminución del nivel plasmático produce una reducción de la holoproteína enlazadora de retinol que difunde dentro de la córnea y las células mucosas secretoras de la córnea y de la conjuntiva tienden a desaparecer, produciéndose los primeros signos oculares: la *xerosis conjuntival* y *corneal*. La conjuntiva comienza a queratinizarse y a tomar una apariencia seca. Luego ocurre una infiltración corneal por leucocitos, lo que produce edema y vascularización periférica. Las proteasas y elastasas libe-

radas de los leucocitos hidrolizan el colágeno y otras proteínas estructurales de la córnea con aumento en la liberación de hidroxiprolina y pérdida de la fuerza de las fibras que soportan la córnea, lo que conduce a la *perforación y colapso de la córnea*.

Otro factor que contribuye a la *xerosis corneal* es la disminución marcada de la glucoproteína y retinol en las lágrimas. Las células en estas áreas secas son más susceptibles a la invasión por bacterias y virus.

Los síntomas y signos oculares de la xeroftalmia, por orden de aparición, son los siguientes (1,7): ceguera nocturna, xerosis conjuntival, manchas de bitot, xerosis corneal, queratomalacia, ceguera permanente.

Piel

En humanos, la deficiencia de vitamina A produce la llamada hiperqueratosis folicular y frinoderma, pero debido a que otras deficiencias también pueden producir las, estos signos no son útiles como indicadores únicos de su carencia.

Normalmente, la vitamina A unida a la proteína enlazadora de retinol difunde en la dermis y epidermis por los capilares de la piel y el retinol y el ácido retinoico se unen a sus receptores específicos proteína celular enlazadora de retinol (celular retinoid binding protein CRBP) y de la proteína enlazadora del ácido retinoico (celular retinoid acid binding protein CRABP). Cuando la vitamina A disminuye, los queratinocitos sintetizan queratinas de alto peso molecular (67.000), características del estrato córneo. Los folículos pilosos se obstruyen y agrandan (hiperqueratosis folicular) y también aparecen erupciones papilares de los folículos sebáceos. Estudios in vivo e in vitro demuestran que las células productoras de moco son reemplazadas por células productoras de queratina influyendo de esta forma en la diferenciación celular. Los mecanismos de como se producen estos cambios no se conocen. Una hipótesis es que la vitamina A afecta directamente la expresión de los genes (1,2,10).

Sistema respiratorio

Los cambios en el epitelio broncorrespiratorio están dados por alteraciones en la secreción de mucosa con queratinización, lo que favorece y podría explicar la frecuencia de las infecciones respiratorias en esta carencia. También hay disminución en la elasticidad del pulmón (2,9,11).

Sistema gastrointestinal

La mucosa intestinal muestra una reducción en el número de células calciformes. Las alteraciones en el epitelio intestinal y la metaplasia del epitelio ductal pancreático son comunes y pueden ser responsables de la diarrea que se presenta en la deficiencia (2,9,12).

Sistema Genitourinario

El epitelio del tracto urinario comparte los cambios patológicos generales de las estructuras epiteliales. Las

litiasis son frecuentes y puede haber deterioro de la espermatogénesis, abortos y malformaciones congénitas(2).

Sistema inmunológico

Aparece una disminución de la resistencia a las infecciones, especialmente respiratorias e intestinales, con una reducción en la producción de anticuerpos, desintegración de las barreras mecánicas, disminución de los linfocitos totales, de la respuesta proliferativa, de la inmunidad celular y humoral, inmunoglobulina secretora y la resistencia del huésped, entre otras manifestaciones (11-13).

Otros efectos

A menudo hay deterioro del gusto, el olfato y la audición por el efecto queratinizante. La deficiencia de vitamina A puede interferir con la eritropoyesis, el aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo y la hidrocefalia.

Estados patológicos que pueden conducir a la deficiencia de Vitamina A

- Síndromes de malabsorción severa, como el sprue, fibrosis quística, diarrea crónica, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar, etc.
- Ingesta crónica de alcohol y cirrosis alcohólica.
- Nutrición parenteral total por tiempo prolongado.
- Enfermedad intestinal inflamatoria severa, intestino corto (3).

Interrelación con otros nutrientes

La absorción eficiente de vitamina A y carotenoides depende de la presentación de grasas en la dieta, indispensables para la estimulación de la secreción de bilis y la formación de las micelas para la absorción. Las grasas poliinsaturadas inhiben la absorción y metabolismo de los carotenos.

La proteína dietética es necesaria para el metabolismo y transporte. La deficiencia de proteína disminuye la absorción intestinal y la capacidad de liberar retinol de las reservas hepáticas. Dietas con bajo (<10%) o elevado (20% -40%) contenido de proteína inhiben la actividad de la dioxigenasa de caroteno. Las proteínas deficientes en lisina disminuyen el nivel plasmático de retinol.

La suplementación con vitamina E a dosis moderadas protege contra los efectos tóxicos y teratogénicos de la vitamina A, actuando como antioxidante y protegiéndola en el lumen intestinal así como dentro de la célula; aumenta su almacenamiento favoreciendo la esterificación de la vitamina A en el hígado; y mejora los niveles plasmáticos en niños con deficiencia de esta vitamina e inhibe la hidrólisis de ésteres de retinil (1,4,6).

En la desnutrición proteicoalórica, la síntesis y liberación en el plasma de proteína enlazadora de retinol está disminuida.

El zinc es necesario para la síntesis de proteína enlazadora de retinol y la opsina. La deficiencia de zinc produce síntomas parecidos a la deficiencia de vitamina A, tales como hiperqueratosis, anorexia, y ceguera nocturna. La suplementación con zinc mejora los resultados de pruebas de adaptación a la oscuridad (6).

Vitamina A y Hierro

Desde los estudios de Findlay y Mackenzie en 1922, varios trabajos han sugerido la relación entre la vitamina A y el metabolismo del hierro. Hodges, en 1978, reportó que los adultos con deficiencia de vitamina A desarrollaban anemia leve, que sólo respondía al tratamiento con hierro si se mejoraba el nivel de vitamina A. Esta primera investigación demostró la disminución de las células hematopoyéticas en la médula ósea y hemosiderosis en hígado y bazo en pacientes con deficiencia de vitamina A (8,14). Los estudios epidemiológicos en los últimos quince años han demostrado que la deficiencia de vitamina A y la anemia a menudo coexisten y que hay asociaciones significativas entre el nivel del retinol sérico y los indicadores bioquímicos del hierro, lo cual puede tener un impacto potencialmente importante. En poblaciones de bajo nivel socioeconómico, la suplementación con vitamina A mejora la condición hematológica de los niños anémicos. Mejía y Chew estudiaron en Guatemala 99 niños anémicos con edades comprendidas entre 1 y 8 años, que fueron divididos en cuatro grupos, de acuerdo al siguiente esquema, por un período de dos meses:

Grupo I: Suplementado con Vitamina A (10.000 UI oral)

Grupo II: Suplementado con Hierro

Grupo III: Suplementado con Hierro y Vitamina A

Grupo IV: Placebo

Los resultados obtenidos para cada grupo fueron los siguientes:

- Aumento de los niveles de retinol en los grupos I, II y III.
- Aumento de las cifras de hemoglobina en los grupos I, II y III.
- Aumento del hierro sérico en los grupos I, II y III (15).

Otro estudio de Bloem et al (14), en tres villas del noroeste de Tailandia, incluyó 134 niños entre 3 y 9 años con xeroftalmia leve (xerosis conjuntival y manchas de Bitot), a quienes se les administró una sola dosis de vitamina A y a las dos semanas hubo un aumento significativo de los niveles de retinol, proteína enlazadora del retinol, hierro sérico, hemoglobina, hematocrito, saturación de transferrina y ferritina.

La anemia es hipocrómica, pero los niveles de ferritina son normales y el mecanismo exacto de su producción no se conoce. Las hipótesis propuestas son:

1. La deficiencia de vitamina A bloquea los depósitos de hierro en el sistema retículoendotelial, inhibiendo su movilización.

2. La vitamina A influye en la diferenciación de células rojas.
3. El aumento en la susceptibilidad a las infecciones produce alteración en la hematopoyesis.

Por todo lo antes mencionado, la prevención o tratamiento con vitamina A puede jugar un papel importante al aumentar el aprovechamiento biológico del hierro disponible en los niños que viven en países en vías de desarrollo, especialmente en las temporadas de sequía, cuando hay menor disponibilidad de alimentos.

Hipervitaminosis A

La incidencia de hipervitaminosis A es un problema mucho menos común comparado con la deficiencia. Se reportan un promedio de 200 casos cada año. Esta toxicidad ocurre por abuso en la suplementación o por su uso terapéutico en algunas enfermedades, como se comentará posteriormente (4).

A causa de los numerosos estudios publicados en relación al papel de la vitamina A en la prevención del cáncer, existe la preocupación de que se induzca a la población a una automedicación inapropiada y aumente la hipervitaminosis, así como también por el amplio uso de los analógos sintéticos de la vitamina A en el tratamiento del acné y de otros problemas dermatológicos.

El aumento de los niveles de vitamina A conlleva a una saturación de la proteína enlazadora de retinol en el plasma, produciéndose un aumento de los ésteres de retinil, los cuales son transportados por las lipoproteínas plasmáticas. Estos ésteres, al ponerse en contacto con las membranas celulares, actúan interrumpiendo sus funciones en varios sitios de la célula (1). Cantidades varias veces superiores a las recomendadas causan toxicidad en humanos y animales.

Existen dos síndromes de hipervitaminosis A: aguda y crónica.

Toxicidad aguda

Se produce por una dosis única muy alta o por varias dosis altas durante períodos cortos, generalmente dosis de 660.000 UI en adultos y 330.000 UI en niños. Los síntomas característicos son: hiporexia, somnolencia, prurito, astenia, exfoliación de la piel, náuseas, vómitos, cefalea, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, vértigo, visión doble, incoordinación muscular y abombamiento de las fontanelas en lactantes.

Toxicidad crónica

Se produce por ingestas regulares de vitamina A en cantidades mayores a diez veces a las recomendadas. Se afectan múltiples sistemas:

Piel: alopecia, dermatitis, eritema, queilitis, reseca de piel y mucosas.

Ojos: conjuntivitis, diplopía, exoftalmos, irritación, opacidad corneal.

Sistema Nervioso Central: ataxia y aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, irritabilidad, insomnio, letargia, parestesias, papiledema, cefalea (pseudotumor cerebral).

Hematológico: anemia, epistaxis y sangramiento.

Gastrointestinal: boca seca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, enfermedad inflamatoria intestinal, ileítis regional, sangramiento gastrointestinal, cirrosis hepática permanente.

Metabólicos: hiperlipidemia, hipercalcemia.

Osteomuscular: hiperostosis, cierre prematuro de las epífisis, abombamiento de las fontanelas en lactantes, dolores musculares, lesiones óseas permanentes.

Genitourinario: leucocitos en orina, proteinuria, hematuria, anormalidades menstruales.

Durante el embarazo: abortos espontáneos y malformaciones congénitas, alteraciones del aprendizaje.

Pruebas de Laboratorio: aumento de la velocidad de sedimentación globular, hiperuricemia, leucopenia, aumento de las plaquetas, aumento de las enzimas hepáticas y de la glucemia en ayunas.

Existe gran variación de la respuesta entre individuos, así también del estado de salud y factores dietéticos que pueden influir en la susceptibilidad a la hipervitaminosis crónica.

Otros factores que pueden afectar la respuesta son: la dosis, el vehículo (graso o acuoso), la edad y el peso, las patologías concurrentes como anemia, enfermedades hepáticas, renales, hiperlipoproteinemias, malnutrición, ingesta de alcohol e interrelación con otros nutrientes como vitamina D, C, E y K (1,16).

Interacción con otros medicamentos

Ciertas drogas pueden alterar el nivel de la vitamina A. Los anticonceptivos orales aumentan sus niveles (17), el fenobarbital (18) disminuye las reservas hepáticas, la tetraciclina y monociclina pueden favorecer la aparición de los síntomas de pseudotumor cerebral, el alcohol aumenta los triglicéridos y el aceite mineral por largos períodos disminuye su absorción, la neomicina y kanamicina causan malabsorción (6). Hay que evitar el uso de suplementos que puedan contener la vitamina A, mientras se utiliza la misma, ya que se pueden aumentar o precipitar los síntomas de hipervitaminosis.

Evaluación del estado nutricional

Existen diversos métodos para evaluar el estado nutricional de la vitamina A, entre ellos se encuentran:

- a. Indicadores del estado de vitamina A en niños preescolares (Cuadro 1).
- b. Presencia o no de signos clínicos.
- c. Citología de la Conjuntiva. Este método fue empleado por primera vez por Egbert y col. para estudiar los

Cuadro 1
Indicadores del estado de vitamina A en niños preescolares

Ingesta ER diaria	Nivel plasma µg/dl	Hígado µg/g	Leche materna µg/dl
Pobre (100)	< 10	5	10
Marginal (100-300)	10 - 20	5 - 20	10 - 20
Adecuado (300-2.000)	20 - 100	20 - 300	20 - 100
Excesivo (2.000-5.000)	> 100	Alto	-

FUENTE:

Olson J. Vitamin A. Retinoids and carotenoids. En: Shils M, Veron Y, eds. Modern nutrition and health and disease. 7a ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1988:292-312.

cambios de la conjuntiva en pacientes con desórdenes de la superficie ocular. Actualmente, la citología de la conjuntiva es usada para diagnosticar la deficiencia de Vitamina A en animales experimentales y en humanos, debido a que es un método más simple, objetivo y práctico que la determinación de los niveles séricos de vitamina A, y además tiene un alto índice de sensibilidad y especificidad para la detección temprana de la deficiencia de vitamina A (19-23).

- d. Dosis de Respuesta Relativa. Esta técnica, desarrollada por Underwood y col., es un indicador útil del estado marginal de vitamina A. El principio del método se basa en que al estar disminuidas las reservas de vitamina A en el hígado, la apoproteína enlazadora de retinol se acumula en el hepatocito. Después de la administración oral de una dosis pequeña de vitamina A (450 g) en aceite, la concentración de la holoproteína enlazadora de retinol se eleva rápidamente en el plasma, alcanzando un pico máximo a las cinco horas. El incremento en los niveles de retinol plasmático entre 0 y 5 horas dividido entre el valor de retinol a las cinco horas, y multiplicado por 100, es el valor de la Dosis de Respuesta Relativa, expresada en porcentaje. Valores por encima del 50% se han observado en niños con reservas disminuidas de vitamina A, como también en ratas con deficiencia de vitamina A, mientras que valores por encima del 14% al 20% se han encontrado en sujetos adultos con ceguera nocturna corregible con vitamina A, con reservas hepáticas inferiores a 20 g. (1,12).

Fórmula dosis respuesta:

$$\frac{\text{Retinol (0 horas)} - \text{Retinol (5 horas)}}{\text{Retinol (5 horas)}} \times 100$$

Uso terapéutico

Formas de presentación

Cápsulas de 10.000, 25.000 y 50.000 UI
Intramuscular: 50.000 UI

Tretinoin (Ac. Transretinoico). Solución para Uso tópico, crema y gel.

Isotretinoína (Ac. 13-transretinoico) Cápsulas de 10, 20 y 40 mg. También tópico. Gotas de 5.000 UI/0,1 ml (1 gota).

Tratamiento preventivo

La OMS ha determinado una dosis única de 200.000 UI y luego repetir cada 4 a 6 meses.

También se han desarrollado programas de fortificación con vitamina A y de educación nutricional dentro de los programas de Salud Pública (7).

Tratamiento de la deficiencia

Emergencia: 100.000 UI en menores de 1 año y 200.000 UI en mayores de 2 años. Intramuscular: 100.000 UI. Al día siguiente 200.000 UI vía oral y repetirla al egresar del hospital.

Mantenimiento: Consiste en administrar una dosis diaria de preparados comerciales, como el aceite de hígado de bacalao, por varias semanas (7,25).

Uso en enfermedades de la piel

La vitamina A y especialmente sus análogos se han utilizado en los últimos veinte años en el manejo de varios problemas dermatológicos como el acné (26), en especial la modalidad quística. También en la psoriasis descamativa (27), en la ictiosis, pitiriasis rubra, pústulas palmo plantaris, envejecimiento prematuro de la piel por exposición prolongada al sol (28,29) y en el carcinoma de células basales. Se utilizan las formas tópicas y la vía oral en dosis de 1 - 1,5 mg/kg peso y más, dependiendo de la tolerancia del paciente. Puede presentarse toxicidad y durante el embarazo es teratogénica, por lo que está contraindicado y no se recomienda salir embarazada hasta un año y medio después de finalizada la terapia (30-32).

Los análogos de la vitamina A pueden producir hipertrigliceridemia en el 25% de los pacientes con disminución de las HDL en un 15% y aumento del colesterol en un 7%. Todos los síntomas y signos mencionados en la toxicidad pueden presentarse.

Vitamina A y soporte nutricional

En pacientes que reciben nutrición parenteral total se han reportado tanto casos de deficiencia como de toxicidad, por lo que esta vitamina, al igual que otros nutrientes, deben administrarse regularmente en los pacientes que reciben este tipo de nutrición.

Las fórmulas vitamínicas parenterales se basan en recomendaciones establecidas por la Asociación Americana de Medicina en 1979 (33), 3.300 UI en adultos. Numerosos estudios revelan la eficacia de la vitamina A en pacientes que reciben nutrición parenteral total. Se

han documentado pérdidas del nutriente hasta del 80% por la absorción y adsorción en los sistemas plásticos (34-38). El mecanismo es probablemente por una absorción no específica en la superficie del polímero; además, como está en solución, su contacto con otros nutrientes solubilizadores, estabilizadores, vidrio, plástico, tubos, filtros y exposición a la luz puede afectar su disponibilidad (37-39).

En pacientes estables que reciben nutrición parenteral en casa por largo tiempo se han demostrado niveles adecuados de la vitamina; sin embargo, otros factores como el estado de nutrición previo, la naturaleza, duración y severidad de la enfermedad, la edad, la velocidad de infusión, el aclaramiento y la degradación pueden alterar los requerimientos de la vitamina A (40).

La nutrición parenteral total es un tratamiento costoso y se debe esperar un máximo efecto terapéutico con su utilización. Es mejor evaluar el estado nutricional de la vitamina A en un paciente con nutrición parenteral total que asumirlo empíricamente como adecuado. En un estudio donde se evaluó la nutrición por sonda en ocho pacientes con cáncer durante más de seis meses, los niveles de vitamina A fueron normales, pero los niveles de betacaroteno permanecieron bajos (entre 50 µg/dl y 60 µg/dl, siendo su valor normal de 80 µg/dl a 300 µg/dl), ya que las fórmulas utilizadas no contenían carotenoides (41).

Vitamina A y cáncer

El retinol y otros retinoides están involucrados integralmente en el crecimiento y diferenciación celular, lo cual puede afectar la carcinogénesis. Estudios *in vitro* demuestran que los retinoides inhiben la transformación maligna inducida en células en cultivo ante varias exposiciones y pueden revertir la queratinización y otros cambios premalignos. En estudios experimentales en animales se ha demostrado que la deficiencia de vitamina A conduce a cambios premalignos en los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario (42). Los estudios epidemiológicos sugieren que la deficiencia de vitamina A en humanos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer. Esto tal vez se deba que, ante la carencia de vitamina A, las células epiteliales no se diferencian apropiadamente y el tejido comienza a queratinizarse, estado que se asemeja a las anormalidades celulares iniciales causadas por los químicos inductores de tumores.

Varios estudios han demostrado que la actividad clínica de los retinoides contra los tumores preneoplásicos o de menor grado, incluyen carcinomas de las células basales, cutáneo escamoso, queratocantomas, leucoplasia y displasia epidérmica verruciforme (44).

El papel de la vitamina A pudiera estar relacionado con estimulación del sistema de defensa del organismo, promover la curación de las heridas, reducir la toxicidad de las drogas anticancerígenas ciclofosfamida e incrementar la resistencia al stress (43-45).

Referencias

1. Olson J. Vitamin A, retinoids and carotenoids. En: Shills M, Veron Y, eds. *Modern nutrition and health and disease*. 7ª ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1988;292-312.
2. Mandel GH, Cohn V. Vitaminas liposolubles: Vitaminas A, K y E. En: Goodman and Gilman, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Panamericana, 1986;1489-97.
3. Olson J. Recommended dietary intakes (RDI) of Vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:704-16.
4. Bendich A, Langseth L. Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:358-71.
5. Olson J. Vitamin A. En: *Present knowledge in nutrition*. 5ª ed. Washington, DC: The Nutrition Foundation, Inc., 1984; 176-91.
6. Caballero B. Interacciones entre los componentes de las dietas. En: *Metas nutricionales y guías de alimentación para América Latina. Bases para su desarrollo*. Caracas, Venezuela: Fundación Cavendes-UNU, 1988;284-312.
7. McLaven DS. Vitamin A deficiency and toxicity. En: *Present knowledge in nutrition*, 5ª ed. Washington DC: The Nutrition Foundation, Inc., 1984;192-205.
8. Bloem MW, Wedel M, Van Agtmaal EJ, Speek AJ, Saowakontha S, Schreurs W. *Am J Clin Nutr* 1990;51:76-79.
9. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1090-95.
10. Miller S. Nutritional deficiency and the skin. *J Am Acad of Dermatology* 1989;21:1-30.
11. Chandra RK. Increased bacterial binding to respiratory epithelial cells in vitamin A deficiency. *Br Med J* 1988; 297:834-5.
12. Campos F, Flores H, Underwood B. Effect of infection on Vitamin A status of children as measured by the relative dose response (RDR). *Am J Clin Nutr* 1987; 46:91-4.
13. Reddy V, Bhaskaram P, Raghuramulu N, et al. Relationship between measles, malnutrition, and blindness: a prospective study in Indian children. *Am J Clin Nutr* 1986;44:924-30.
14. Bloem M, Wedel M, Egger R, et al. Iron metabolism and vitamin A deficiency in children in Northeast Thailand. *Am J Clin Nutr* 1989;50:332-8.
15. Mejía L, Chew F. Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr* 1988;48:595-600.
16. Hathcock J, Hatta D, Jenkins M, McDonald J, Ramnathan P, Wilkening V. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;52:183-202.
17. Amatayakul A, Underwood B, Ruckphaopunt S, et al. Oral contraceptives: effect of long term use on liver vitamin A storage assessed by relative dose response test. *Am J Clin Nutr* 1989;49:845-8.
18. Whittle B, Taylor ML, Taylor M, Blyler E, Trahms C. Anticonvulsant medication use and circulating levels of total thyroxine, retinol binding protein and vitamin A in children with delayed cognitive development. *Am J Clin Nutr* 1987;46:360-8.

19. Amedee-Manesme O, Luzeau R, Wittpenn J, Hanck A, Sommer A. Impression cytology detects subclinical vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1988;47:875-8.
20. Gadomski A, Kjolhede Ch, 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* 1989;49:495-500.
21. Natadisastra G, Wittpenn J, Mujilal, Keth PW, Mele L, Sommer A. Impressions cytology: a practical index of vitamin A status. *Am J Clin Nutr* 1989;50:695-701.
22. Reddy V, Veeramohan R, Arunjyothy A, Reddy M. Conjunctival impression cytology for assessment of vitamin A status. *Am J Clin Nutr* 1989;8:14-7.
23. Kjolhede Ch, Gadomski A, Wittpenn J, Bulux J, et al. Conjunctival impression cytology feasibility of a field trial to detect subclinical vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989;49:490-4.
24. Lippincott eds. Drug facts and comparison. Philadelphia, PA, 1990:7
25. Paige DM, ed. Manual of clinical nutrition. Pleasantville, NY: Nutrition Publications, Inc., 1983;2:33-5.
26. Leyden J. Retinoids and acne. *J Amer Acad of Dermatology* 1988;19:164-68.
27. Lowe N, Lazarys V, Matt L. Systemic retinoid therapy for psoriasis *J Amer Acad of Dermatology* 1988;19:164-8.
28. Leyden J, Frove G, Grove M, Thorne G, Lugrano L. Treatment of photo damaged facial skin with topical tretinoin. *J Amer Acad of Dermatology* 1989;21:638-44.
29. Weiss J, Ellis Ch, Headington J. Voorhess J, Arbor A. Topical Tretinoin in the treatment of aging skin. *J Amer Acad of Dermatology* 1989;21:169-75.
30. Goldfarb M, Ellis Ch, Weiss J, Voorhees J, Michigan A. Topical Tretinoin therapy: Its use in photaged skin. *J Amer Acad of Dermatology* 1988;19:176-85.
31. Peck G, DiGiovanna J, Sarnoff D, et al. Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin. *J Amer Acad of Dermatology* 1988;19:176-85.
32. Shalita A. Lipid and teratogenic effects of retinoids. *J Amer of Dermatology* 1988;19:197-8.
33. Anónimo. Parenteral multivitamin products. Notice of the FDA Federal Register 1979;44:409-33.
34. Labadarios D, O'Keefe S, Dicker J, et al. Plasma vitamin levels in patients on prolonged total parenteral nutrition. *JPEN* 1988;12:205-11
35. Hack S, Russell M. Serum vitamin A and E levels in pediatric total parenteral nutrition patients. *JPEN* 1990;14:189-94.
36. Shils M, Baker H, Frank O. Blood vitamin levels of long term adult home total parenteral nutrition patients: The efficacy of the AMA-FDA parenteral multivitamin formulation. 1985;9:179-88.
37. Gutcher G, Lax A, Garrell P. Vitamin A losses to plastic intravenous infusion devices and improved method of delivery. *Am J Clin Nutr* 1984;8-13.
38. Gerlach T, Biesalski H, Weiser H, Haeussermann B, Basessler K. Vitamin A in parenteral nutrition: uptake and distribution of retinylesters after intravenous application. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1029-38.
39. Donaby F, Henton H, Merritt R. Vitamin A adsorption to polyvinyl and polyolefin intravenous tubing. *JPEN* 1990;14:79-81.
40. Davis AT, Franz FP, Courtney DA, et al. Plasma vitamin and mineral status in home parenteral nutrition. *JPEN*. 1987;11:480-85.
41. Berner Y, Morse R, Frank O, Baker H, Shike M. Vitamin plasma levels in long-term feeding patients. *JPEN* 1989;13:525-8.
42. Henneken Ch, Mayrent S, Willet.W. Vitamin A, carotenoids and retinoids. *Cancer* 1986;58:1837-41.
43. Foster S. Vitamins in the prevention of neoplasms. *Amer Pharm* 1983;4:177-82.
44. Sporn M, Newton D. Chemoprevention of cancer with retinoids. *Federation Proceedings*. 1979;38:2528-33.
45. Goodman DW. Vitamin A and retinoids in health and disease. *New Eng J of Med* 1984;310:1023-31.

Vitamin A: Clinical aspects and therapeutic use

ABSTRACT Vitamin A is essential for vision, growth, cellular differentiation, reproduction and the integrity of the immune system. Vitamin A deficiency represents a major public health problem in the industrially underdeveloped countries and its clinically important manifestation is the xerofthalmia which can lead to permanent blindness, and affects mainly preschool children. An estimated 1 million people develop vitamin A deficiency each year. Toxicity had been associated with overconsumption of vitamin A supplements. An estimated 200 cases of hypervitaminosis A occur annually. In human beings, congenital malformations associated with indiscriminate use of highdoses of vitamin A by the mother. Numerous researches are presently being conducted that report the therapeutic value of this vitamin in the prevention and treatment of cancer, dermatological diseases and in patients under nutritional support. The purpose of this review is to present the current knowledge about vitamin A deficiency, toxicity and therapeutics uses. *An Venez Nutr* 1991;4:65-71.

KEY WORDS: Vitamin A, retinoids, retinol, carotenoids, vitamin deficiency, hypervitaminosis A