

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE VITAMINA A Y
HIERRO EN EL ESTADO HEMATOLOGICO DE NIÑOS.

*(Estudio realizado en el hogar temporal Elisa
Martínez, en 148 niños entre 1 y 8 años de edad,
de ambos sexos, durante los meses de Enero-Abril
de 1984).*

MARIO RODOLFO LAPARRA BARRERA

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1984.

C O N T E N I D O

- 1- INTRODUCCION
- 2- ANALISIS Y DEFINICION DEL PROBLEMA
- 3- JUSTIFICACION
- 4- OBJETIVOS
- 5- HIPOTESIS
- 6- REVISION DE LITERATURA
- 7- MATERIAL Y METODOS
- 8- RESULTADOS
- 9- ANALISIS Y DISCUSION DE REUSLTADOS
- 10- CONCLUSIONES
- 11- RECOMENDACIONES

INTRODUCCION

La deficiencia de vitamina A y las anemias nutricionales, especialmente la anemia por deficiencia de hierro, han mostrado ser dos de los mayores problemas nutricionales, principalmente en niños de países en desarrollo (46, 4).

Estudios recientes en animales y humanos han mostrado una interrelación biológica entre vitamina A y hierro sugiriendo la esencialidad de esta vitamina para una adecuada utilización metabólica de este mineral (33).

Considerando la alta prevalencia en nuestro medio tanto de anemia como deficiencia de vitamina A, se efectuó el presente estudio, en el hogar temporal Elis Martínez, en 148 niños de ambos sexos, entre 1 y 8 años de edad y su objetivo fué el de evaluar el efecto de suplementar vitamina A y hierro en su estado hematológico. Los niños se dividieron en 4 grupos para su suplementación con vitamina A y hierro como sigue: grupo I suplementado con vitamina A, grupo II con hierro, grupo III con vitamina A y hierro y grupo IV sirvió como grupo control. Se tomaron muestras de sangre venosa al inicio (línea Basal) y al final del tratamiento de 4 semanas, con el fin de evaluar el efecto de los diversos tratamientos.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que la disponibilidad adecuada de vitamina A, sin modificar la ingesta de hierro, tiene un efecto nutricional positivo en el metabolismo y utilización de este importante mineral (33). Por lo tanto, el presente estudio se encaminó a comprobar el efecto terapéutico de vitamina A y hierro en el estado hematológico de niños, grupo en el cual tanto la hipovitaminosis A como la anemia ferropénica son frecuentes.

JUSTIFICACION

Las anemias nutricionales, especialmente por deficiencia de hierro, y la deficiencia de vitamina A, son dos de los mayores problemas nutricionales en países en desarrollo (31, 7). Por lo tanto, se consideró muy importante el efectuar el presente estudio, sobre el tratamiento con vitamina A y hierro en niños.

Estudios experimentales se han realizado sobre la interrelación entre vitamina A y hierro en Centro América, India, Viena, etc. (33), pero principalmente han sido enfocados desde el punto de vista metabólico o epidemiológico. Sin embargo, la información existente sobre el impacto terapéutico de la administración de vitamina A y hierro en la hematopoyesis y estado hematológico es limitada.

OBJETIVOS

- 1) *Evaluar el efecto terapéutico de la administración de vitamina A, sobre el estado hematológico de niños.*
- 2) *Con fines comparativos, evaluar el efecto terapéutico de la administración de hierro sobre el estado hematológico de niños.*
- 3) *Evaluar el efecto terapéutico de la administración de vitamina A combinada con hierro en el estado hematológico de niños.*

HIPOTESIS

La vitamina A tiene un efecto favorable en la utilización del hierro, que a su vez incide favorablemente el estado hematológico del individuo.

REVISION DE LITERATURA

DEFICIENCIA DE HIERRO

La anemia por deficiencia de hierro es altamente prevalente en muchas partes del mundo, particularmente en los países en desarrollo (7). Se ha estimado que el mundo, millones de individuos son afectados por este problema carencial (45). El déficit de hierro afecta principalmente al niño en el período de máximo crecimiento y a la mujer en la edad fértil (59).

Según ha revelado una amplia serie de estudios dietéticos, un alto porcentaje de familias del área centroamericana consumen cantidades inadecuadas de hierro. Aún más, la fuente dietética de este mineral es predominantemente vegetal (promedio de 84%); en consecuencia su absorción se encuentra muy limitada. Otro problema que se encuentra, es la infección por uncinaria, la cual al causar pérdidas crónicas de sangre, incide en mayor prevalencia de anemias (18,61).

METABOLISMO DE HIERRO

El hierro es un nutriente esencial para el hombre y todos los organismos vivos. Por su propiedad de poder captar electrones en forma reversible, participa fundamentalmente en el transporte de oxígeno desde el pulmón a los tejidos (Fe-Flavoproteínas y Fe-citocromos mitocondriales). Además interviene directamente en enzimas, citocromo-reductasa, catalasa, peroxidasa, deshidrogenasa, homogentisicasa, xantino-oxidasa, cloridasas, transaminasa del ácido aspártico, síntesis del ácido aminolevulínico, etc.) en numerosos procesos metabólicos de óxido-reducción biológica. El hierro es además involucrado directa o indirectamente en la respiración mitocondrial, en el metabolismo energético, en la síntesis de proteínas y enzimas, en la síntesis de ácidos nucleicos y en las mitosis celulares (59,15).

La sangre normalmente contiene alrededor de 0.5 mg de hierro por mililitro, aproximadamente 35 mg por kilogramo de peso. Además 5-20 mg por kilogramo de hierro es almacenado en forma de ferritina y hemosiderina (7).

BALANCE DE HIERRO

El cuerpo humano conserva y reutiliza el hierro una vez que este ha sido absorbido. La cantidad de hierro en el cuerpo es normalmente mantenido entre límites estrechos de cada período de crecimiento y desarrollo. La cantidad asimilada cada día es una pequeña fracción del total de la dieta para mantener la homeostasis. La excreción de hierro ocurre primariamente a través de la descamación de células de la mucosa intestinal (7). Para el adulto la pérdida normal de hierro es 0.6 mg por vía gastrointestinal, 0.2 mg por la piel y 0.1 por vía urinaria, totalizando 0.9 mg diarios (40). En el 90% de las mujeres pierden menstrualmente menos de 1.4 mg de hierro y hay una pérdida de 2mg de hierro en el 95% de las mujeres, teniendo una pérdida total de hierro equivalente a 2.8 mg diarios (44).

El grado de absorción de hierro varía considerablemente dependiendo de la reserva de hierro y la cantidad de hierro en las comidas y la composición de ésta. La mayor diferencia del balance de hierro entre infantes o niños y adultos existe en la dependencia del hierro de la dieta. En adultos, acerca del 95% de el hierro requerido para la producción de células rojas es reciclado de la destrucción de células rojas seniles y sólomente el 5% proviene de la dieta. En cambio en infantes de 1 año de edad, se estima que deriva alrededor del 70% de hierro de células rojas y requiere acerca del 30% de la dieta (7).

FORMAS DE HIERRO EN LA DIETA

En la dieta el hierro existe en dos formas hemínico y no hemínico o inorgánico.

El hierro hemínico derivado de la hemoglobina globina o sea el encontrado sólo en alimentos de animal, es bien absorbido y relativamente no es afectado por otros alimentos consumidos al mismo tiempo. Por parte el hierro no hemínico que es encontrado tanto en alimentos vegetales como animales, es la forma más ineficiente y es grandemente influenciado por la composición de las comidas, principalmente por la presencia de factores inhibidores de su absorción. La absorción de hierro es afectada primordialmente por el estado nutricional de hierro del individuo, siendo entonces a menudo la absorción por la reserva corporal de hierro (40).

El contenido de hierro de la mayoría de los alimentos varía grandemente de muestra a muestra, reflejando la variedad de diferencias en el suelo y las condiciones climáticas en la cual se producen los alimentos. Los alimentos más ricos en hierro son las víceras (corazón riñón), legumbres secas, espinaca y el hígado. Fuentes pobres incluyen leche y productos lácteos y la mayoría de frutas frescas. Comidas conteniendo hierro en mediana cantidad, se encuentran la carne magra, pescado y aves, nueces, vegetales verdes y las harinas de harina y pan (60, 13, 20).

Importantes factores químicos, incluyendo la solubilidad y grado de quelación o formación de complejos de hierro, afecta su disponibilidad. Se ha observado que el hierro en forma ferrosa es más fácilmente aprovechable que en forma férrica (7).

Evidencia acumulada demuestra que la cantidad de hierro no hemínico absorbido puede ser modificada grandemente por componentes de la comida ingeridos concurrentemente. Estudios isotópicos han demostrado que la absorción de hierro es inhibida por la presencia de ácidos tánicos, ácido tánico presente en el té, fosfitina, yema de huevo y etilenodiaminotetracetato (EDTA). Estas sustancias suprimen la absorción de hierro cuando se encuentran presentes en abundante cantidad.

El hierro es pobremente absorbido en gente en quienes la dieta es rica en carbohidratos, fosfatos, oxalatos y carbonatos, resultando en la formación de precipitados de hierro y polímeros que no son absorbidos sino excretados en las heces (7, 40, 27). En contraste, dos factores en la dieta aumentan la absorción del hierro no hemínico, estos son: ácido ascórbico y factor tisular presente en la carne; aves y pescado. Similarmente ácido cítrico, aminoácidos y azúcares promueven la absorción de hierro no hemínico (7, 26, 8).

El hierro se absorbe sobre todo en el duodeno y yeyuno superior. Si la dieta incluye carne, algo de hierro se ingerirá en forma de heme de la mioglobina y hemoglobina.

El heme se separa de la globina en la luz intestinal del duodeno y se absorbe como molécula de heme intacta. El hierro es liberado del heme en el seno de la célula mucosa.

El hierro se libera a veces de otros conjugados alimentarios en la luz gástrica. En la absorción de este hierro y también de las sales de hierro medicamentosas influyen los factores siguientes (52):

- 1- El jugo gástrico afecta la absorción de hierro.
 - a) El jugo gástrico contiene una mucoproteína de alto peso molecular; llamada gastroferrina en cantidad suficiente para captar todo el hierro ingresado en la dieta. No se ha aclarado aún el papel de la gastroferrina en la regulación fisiológica de la absorción de hierro.
 - b) El ácido clorhídrico del jugo gástrico contribuye a la reducción del hierro férrico a ferroso y mantener los complejos de hierro en solución.
- 2- La secreción exócrina pancreática, que probablemente contiene un material que interfiere en la absorción de hierro.
- 3- Aquellas sustancias de la dieta (fosfato, fitatos

y oxalatos) que forman complejos inabsorbibles.

- 4- El estado de la mucosa del duodeno y del yeyuno inferior.
- 5- La rapidez con que el hierro de los alimentos cambia por el intestino delgado.
- 6- La presencia de sustancias estimuladoras de la absorción como el ácido ascórbico factor tisular principalmente (52, 27).

Cuando el hierro ha penetrado a las células mucosas pasa rápidamente a la sangre o bien queda ligado en el interior de dichas células como ferritina (52).

TRANSPORTE DE HIERRO

La proteína plasmática de enlace con el hierro transferrina, es una glucoproteína con la movilidad electroforética de una B₁-globulina, su peso molecular está entre 68,000 y 95,000.

La transferrina se sintetiza principalmente en el hígado por las células parenquimatosas, pero puede producirse una síntesis adicional en los macrófagos del tejido linfoide y en glándulas ectodérmicas, como glándulas submaxilar y mamaria, así como también en ovario y testículo.

La concentración de transferrina en el plasma es cerca de 2.5 g/lt. Más comúnmente la transferrina se cuantifica en términos de la capacidad total de fijación de hierro (TIBC). En el sujeto normal la concentración de hierro plasmático es de aproximadamente 100 mcg/dl y la TIBC es de 300 mcg/dl. Por lo tanto, sólo alrededor de un tercio de los sitios de enlace de transferrina se encuentran ocupados.

La transferrina liga dos moléculas de hierro trivalente férrico en puntos especialmente separados de la proteína. La afinidad de la transferrina por el hierro, puede disminuirse reduciendo el pH o el hierro

de la forma bivalente (ferrosa). La transferrina puede unir otros metales de transición, tales como cobre, cromo, manganeso y cobalto, pero con una afinidad mucho menor que por el hierro.

La entrega mediada por transferrina del hierro a los precursores eritrocitarios, imparte dirección al flujo de hierro. El hierro no ligado no se orienta hacia un blanco específico, en cambio, deja rápidamente el plasma y se distribuye hacia muchos tejidos independientemente de su necesidad de hierro. Algunos datos recientes sugieren que la liberación de hierro en los sitios receptores tisulares es un proceso selectivo y uno de los sitios de hierro de la transferrina cede la substancia al eritroblasto, mientras que el otro lo cede a receptores en células del parenquima hepático (15, 65,5).

ALMACENAMIENTO DE HIERRO

El hierro que excede las necesidades de elaboración de hemoglobina, mioglobina y enzimas intracelulares esenciales es almacenado como micelas de hidrógeno férrico-fosfato, ligadas a la proteína en forma de:

- Ferritina, que consiste en micelas de hidróxido férrico fosfato fijadas a la apoferritina proteína almacenadora de hierro. Las partículas de ferritina son demasiado pequeñas para reconocerlas al microscopio óptico.

- Hemosiderina, que consiste en cúmulos de partículas de ferritina. Estos cúmulos son visibles como gránulos que se tiñen de castaño dorado con hematoxilina - eosina y de azul (reacción azul de prusia).

El hierro se deposita en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y un punto de almacenamiento mal definido en músculo esquelético. La fuente inmediata de la mayor parte de las reservas de hierro reticuloendoteliales es el de la hemoglobina el cual

se guarda en los tejidos de depósito después de la destrucción de los eritrocitos al final de su tiempo de supervivencia (52, 5).

CONSECUENCIA DE LA FERROPENIA

La carencia de hierro puede afectar los sistemas hematopoyético, muscular, nervioso, digestivo y metabolismo general como se describe a continuación:

SISTEMA HEMATOPOYETICO:

Agotamiento de los depósitos de hierro (ferritina - hemosiderina). Caída del hierro sérico (menor de 50 mcg/dl), aumento de la TIBC (mayor de 300 mcg/dl) con desaturación progresiva de la transferrina. Saturaciones de transferrina menores del 16% determinan una quiebra en la entrega de hierro a los eritroblastos; cae el Fe-hemoglobina, traduciéndose primero en anemia microcítica normocrómica y luego en anemia microcítica e hipocrómica. Hasta los 7 gr. de hemoglobina por dl se compensa el transporte de oxígeno por una mejor entrega de este elemento a nivel tisular, por medio de un aumento del difosfoglicerato (2-3 DPG) (51, 28).

SISTEMA MUSCULAR:

Al haber ferropenia provoca una disminución del Fe-mioglobina (disminución de reserva de oxígeno para la contracción muscular), lo que agregado a una baja de energía metabólica, se traduce a una hipotonía muscular, tendencia a la inactividad física y como consecuencia retraso estático-dinámico (59, 12).

METABOLISMO GENERAL:

Junto con la caída de hemoglobina y en algunos casos antes que la anemia sea significativa, se produce una caída de las enzimas-Fe, lo que determina alteraciones metabólicas en todas las células del organismo dado que se compromete la respiración de las células misma (trans

porte de electrones) y el metabolismo energético (59).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Menor actividad de monoaminoxidasa (MAO), que determina un aumento de la norepinefrina libre (NE) con mayor excreción urinaria, de la misma. El aumento de NE libre inhibe a su vez la síntesis de catecolaminas (entre ellas la misma NE). Por otra parte hay una menor síntesis de NE determinada por una menor actividad de la tirosina que requiere hierro para su función, lo que contrarresta en parte, la menor actividad de la MAO. Clínicamente se encuentra irritabilidad, fatiga fácil, menor atención y se ha comprobado retraso psicopedagógico. Se ha relacionado la ferropenia con la apnea afectiva (59, 29, 50).

SISTEMA DIGESTIVO:

Es notoria la anorexia que determina una menor ingesta de alimentos y agrava la situación. también se encuentra con frecuencia pica (geofagia) que en la mayoría de los casos se corrige con el tratamiento de hierro. Se ha comprobado atrofia de las mucosas, disminución de enzimas intracelulares que contienen hierro (citocromo C, citocromo-oxidasa, mieloperoxidasa). Todo lo anterior se corrige en menos de una semana de tratamiento, lo que se explica fácilmente dada la rápida renovación celular de este epitelio (2 a 3 días).

Además hay disminución de la acidez gástrica y de las secreciones gastrointestinales y se ha comprobado un síndrome de mala absorción en general subclínico, que incluso llega a afectar la absorción de hierro y puede acompañarse de una enteropatía exudativa con pérdida de proteínas y de sangre. La enteropatía ferropri-va facilita las infecciones gastrointestinales y determina múltiples círculos viciosos que agravan la ferropenia y llevan a una desnutrición con mayor o menor retraso pondero estatural (59).

SISTEMA INMUNOLOGICO:

Algunos autores han encontrado un 50% más de infecciones respiratorias en lactantes que no reciben aportes suficientes de hierro (59). Según estos, tal hecho puede deberse a una alteración del epitelio respiratorio mismo, sin embargo, también se ha demostrado una disminución de la inmunidad celular, que puede deberse tanto a una menor actividad funcional del sistema monocitoma-crófago (disminución del ciclo de Krebs, del ATP y de citocromo oxidasa, mieloperoxidasa).

NECESIDADES DE HIERRO (REQUERIMIENTOS)

Un lactante y un niño en crecimiento se ha estimado que necesita un aporte diario de 1.0 a 1.5 mg para formar hemoglobina, mioglobina y enzimas y compensar las pérdidas que se producen por descamación celular y sangramiento fisiológico (normalmente 20 mcg por Kg por día). Por la baja proporción de hierro que se absorbe, que es menor del 10% en promedio, deben proporcionarse con los alimentos entre 10 y 15 mg de hierro a partir del tercer mes al quinto de vida, es decir desde que se duplica el peso y se agotan las reservas formadas a partir del exceso de hemoglobina del recién nacido. Dado que tanto la leche humana como la vaca aportan sólo entre 0.5 y 1.0 mg de hierro por litro con una absorción menor del 5%, debe proporcionarse al lactante lo antes posible otros alimentos que contengan hierro en proporción más importante (59).

El requerimiento normal diario es tan reducido que se necesitarían varios años para que un adulto con reservas normales de hierro, padeciera de anemia ferropénica sólo por ingreso insuficiente.

Las velocidades de crecimiento relativamente más lentas entre 1 y 12 años, requieren un balance de hierro positivo de alrededor de 0.2 a 0.3 mg por día. El alza de crecimiento que se produce entre 11 y 14 años requie-

re un balance positivo de alrededor de 0.5 mg/día en las niñas y 0.6 mg/día en los varones. Hacia el final de este período se inicia la menstruación en las niñas y a partir de entonces sus requerimientos se convierten en los de la mujer adulta (52,65).

A continuación se presenta un cuadro con las recomendaciones diarias dados por la USRDA y FAO/OMS (44,39).

INGESTA DIARIA RECOMENDADA DE HIERRO
(mg/día)

	USRDA (1980) *		FAO/OMS (1971) **		
	Edad en años	Hierro mg/día	Alimentos animales menos de 10% de calorías	Alimentos animales de 10% a 25% de calorías	Alimentos animales de más del 25% de calorías
INFANTES	0-0.5	10	10	7	5
NIÑOS	0.5-3	15	10	7	5
	4-10	10	10	7	5
MASC.	11-18	18	18	12	9
FE	11-18	18	24	18	12
HOMBRE ADULTO	19 y más	10	9	6	5
MUJER ADULTA	19-50	18	28	19	14
MUJER	51 y más	10	9	6	5

* Fuente: Munro HN. et al. Recommended dietary allowances. 19 th. ed. Washington, 1980.

** Fuente: Organización Mundial de La Salud. Necesidades de vitamina A, tiamina, riboflavina y niacina FAO/OMS. Ginebra, 1967

NOTA: Los rangos de edades son dados por USRDA; Los rangos en FAO/OMS difieren como siguen 4-12, 13-16 años.

DIAGNOSTICO

La anemia producida por la deficiencia de hierro es medida por una reducción de la concentración de hemoglobina y hematocrito, desarrollados solamente después de depletadas las reservas de hierro. Periodos tempranos de depleción de hierro pueden ser determinados midiendo otros parámetros, ya que puede existir deficiencia de hierro sin anemia.

Tres estadios de deficiencia de hierro pueden ser medidos en base a los laboratorios. El primer estadio ocurre cuando el valor de hematocrito no varía pero el valor de la ferritina sérica está debajo de 12 ng/ml, no produciéndose cambios en otros parámetros. El segundo estadio de deficiencia de hierro está determinado por un bajo porcentaje de saturación de transferrina y una elevación de protoporfirina eritrocítica libre. El estadio final es caracterizado por la caída de hemoglobina y hematocrito. (9).

La OMS establece que existe anemia en sujetos residentes a nivel del mar cuyos niveles de hemoglobina (g/dl) sean inferiores a las siguientes cifras (47):

niños de 6 meses a 6 años de edad	11g/dl
niños de 6 a 14 años de edad	12g/dl
varones adultos	13g/dl
mujeres adultas	12g/dl
mujeres adultas embarazadas	11g/dl

A continuación se presentan los valores hematológicos considerados como normales para niños centroamericanos por Viteri et al (62).

TABLA DE VALORES NORMALES PARA CENTROAMERICA Y PANAMA
(1 a 8 años)
(altitud 0-750 mts.)

EDAD	Hb g/dl		Ht(%)		conteo celulas		VCM rojas (micras)		HCM (milim)		CHCM (%)	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
1-4a	12.9	1.1	37.8	3.5	4.40	0.45	86	7.1	29	2.6	34	1.3
5-8a	12.7	1.2	37.8	3.2	4.47	0.51	85	6.9	29	2.2	34	1.5

(altitud 751-1000 mts.)

EDAD	Hb g/dl		Ht(%)		conteo células rojas		VCM (micras)		HCM (milim)		CHCM (%)	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
1-4a	13.0	1.1	38.7	2.6	4.73	0.33	82	5.8	27	2.0	34	2.0
5-8a	13.8	0.9	39.6	2.7	4.82	0.30	82	6.1	29	2.4	35	2.8

\bar{X} : promedio

DE: Desviación estandard.

De acuerdo a estos autores (62), los valores correspondientes al promedio menos 1 DE tienen una probabilidad de un 25% de ser anémicos. Similarmente los valores correspondientes al promedio menos 1 1/2 DE tienen un riesgo de un 75%. El grado de anemia dependen de las circunstancias de presentación, si los síntomas son las quejas principales la hemoglobina comunmente es de 8gr/dl o menor.

El volúmen corpuscular medio VCM y la hemoglobina corpuscular media HCM, están reducidos en el paciente. El promedio de VCM es de 74 micras cúbicas (rango 53 a 93); la concentración hemoglobina corpuscular media es 20% (14 a 29).

Tanto el porcentaje como el número absoluto de reticulocitos tiende a ser normal o ligeramente aumentado, pero rara vez disminuido. Después de la terapia con hierro la respuesta reticulocitaria aumentada puede verse en 1 a 3 semanas.

El hallazgo principal del extendido de sangre es la pobreza de la hemoglobina en los glóbulos rojos (palidez central). Cuando más severa es la anemia mayor es el cambio y más numerosos los eritrocitos afectados (7, 65).

En la evolución del déficit de hierro, la anemia microcítica eventualmente desarrolla períodos de depleción de las reservas de hierro, disminuyendo la saturación de transferrina. El VCM y HCM caen paralelamente. En este momento la hemoglobina está todavía por encima de 9gr/dl. Por último la CHCM cae y esto refleja que la hemoglobina es menor de 9 gr/dl (63).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El mejor tratamiento de la enfermedad ferropriva es la prevención. Para ello bastará con asegurar a todo niño en crecimiento el aporte mínimo de hierro de 1mg/Kg/día, lo que es prácticamente lo mismo que 10 a 15 mg diarios, especialmente en el primer año de vida. Constituye un grupo de alto riesgo los recién nacidos de bajo peso (prematuros, gemelos), con hemorragia perinatal (de madre e hijo) o sometidos a recambio sanguíneo. A ellos se debe doblar el aporte de hierro a 2mg/Kg/día con un máximo diario de 15 mg de hierro.

Debe recordarse también que la leche de vaca fresca puede ser causa de sangramiento digestivo, que da una pérdida normal de 0.66 ml de sangre/día y puede llegar hasta una pérdida de 8.5 mg de hierro. Para lograr el objetivo anterior, por lo menos entre 6 y 12 meses de vida y en la población de bajo nivel socioeconómico, debe enriquecerse la dieta normal ya sea en forma de

cereales fortificados con hierro (12 a 18 mg de hierro por litro). En lo posible esta debe ser acidificada y adicionada de ácido ascórbico con lo que se mejorará la absorción del hierro.

Producida la anemia ferropriva, deben aportarse acerca de 3mg/Kg/día, recomendado para niños (7, 18). Una dosis de 6mg/Kg/día ha sido ampliamente usada, pero es innecesariamente alta. Esta dosis debe ser dividida en 2 ó 3 fracciones y 1 hora antes de los alimentos para asegurar una mejor absorción. Deben complementarse 2 a 3 meses de tratamiento (el mínimo recomendado es 1 mes, más que lo necesario para corregir la anemia), para asegurar una reserva de hierro. Si hay una intolerancia digestiva (raro en el niño pequeño) o un síndrome de mala absorción se debe recurrir al hierro inyectable.

Las infecciones interfieren en la respuesta bajando la absorción de hierro y desviándolo al sistema reticuloendotelial en lugar de utilizarlo en la síntesis de hemoglobina (7, 59).

DEFICIENCIA DE VITAMINA A

La vitamina A es un nutriente indispensable para el hombre y los animales. En ausencia de una ingesta alimentaria apropiada de vitamina A, o de sus carotenoides precursores durante un período significativo, aparecen ciertas alteraciones en los animales de experimentación. Figuran entre ellas la anorexia, el adelgazamiento, una mayor queratinización de los tejidos epiteliales, la disminución de las células mucossecretoras y un balance negativo de nitrógeno. Al aumentar progresivamente la intensidad de la carencia, aparecen trastornos en el vaciamiento del estómago, alteraciones nerviosas del equilibrio y la motricidad, ceguera nocturna, lesiones oculares y finalmente ceguera. La resistencia a la infección queda muy reducida y se altera el proceso de la reproducción, por último produce la muerte (46).

PREVALENCIA

El grupo asesor sobre proteínas de las Naciones Unidas, enumeró 73 países y territorios en los que se consideraba que la deficiencia de vitamina A constituía un problema de importancia para Salud Pública. El problema es mayor magnitud en la India, Bangladesh, Indonesia y otros países del sur y sureste asiático, así como zonas del medio Oriente, Africa, Centro y Sudamérica. En muchos de estos países la xeroftalmia es la causa principal de ceguera entre los niños de edad preescolar (2, 57, 58, 14).

El estado nutricional de la población centroamericana en relación a vitamina A, ha sido estudiada extensivamente por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) en 1965-1967 (23). La severidad de la deficiencia dietética de vitamina A, se ha hecho evidente por el análisis de la distribución de la ingesta de vitamina A, encontrando que del 67 al 88% de las familias estudiadas, consumen menos de la mitad de las recomendaciones dietéticas. En ese período se estimó

que alrededor de 800,000 niños entre 0-4 años de edad, tenían niveles de retinol sérico considerado bajo (valores menores de 20 mcg/dl). Sin embargo, los signos oculares no fueron encontrados en significativa escala. Se ha reportado la prevalencia del retinol sérico con niveles menores de 20 mcg/dl entre preescolares, siendo 21.5% en Guatemala para 1975 (3).

NATURALEZA QUIMICA DE LA VITAMINA A

El retinol es un alcohol isoprenide insaturado y liposoluble ($C_{20}H_{30}O$), con cinco dobles enlaces *alo-trans* conjugados. La integridad de la estructura básica carbonada parece ser indispensable para la actividad biológica específica. La posición y el número de los dobles enlaces conjugados en la estructura básica carbonada no puede alterarse sin pérdida considerable de la bioactividad. Los isómeros *Cis* son menos activos que los isómeros *alo-trans*. La actividad de los derivados con grupos funcionales distintos del grupo alcohol parece depender en la mayoría de los casos con la facilidad en que se convierten en la sustancia madre. La afinidad por la proteína de enlace de retinol, parece ser otro indicio de la actividad funcional (46).

FUENTES ALIMENTARIAS

Las fuentes alimentarias de vitamina A son de dos tipos:
vitamina A preformada de fuentes animales y carotenoides provitamínicos de numerosos vegetales. Las fuentes principales son alfa, beta y gama carotenos y varias sustancias afines. Los vegetales de hoja oscura y el aceite de palma rojo son buenas fuentes de alfa y beta carotenos, (46). Aparte de las patatas amarillas o camote y los plátanos, los alimentos ricos en almidón como los cereales, las raíces y tubérculos contienen muy pocos carotenos. Incluso así, el problema podría corregirse agregando a la dieta de los niños verduras de hoja verde oscuro y frutas locales ricas en carotenos, que por lo

general abundan en las zonas donde impera la xeroftalmia.

La leche materna normal contiene alrededor de 50 mcg de retinol/dl (el calostro es 2 a 6 veces más rico) y una ingestión media de 480 ml de leche materna, proporciona la base para la recomendación diaria de 420 mcg para los infantes entre 0 y 6 meses de edad (17).

Las grasas alimentarias son necesarias para el metabolismo y absorción de los carotenoides y de la vitamina A por el intestino. Sin embargo, la mayoría de las dietas tropicales, especialmente la de los niños en edad preescolar, contienen poca grasa. Se sabe también que hay importantes interacciones entre vitamina A, la vitamina E, el zinc y el hierro (30, 56).

METABOLISMO DE LA VITAMINA A Y FUNCIONES

La vitamina A de los alimentos adopta fundamentalmente la forma de ester palmítico. En la parte superior del intestino delgado, el ester es hidrolizado en buena medida para dar un alcohol libre por la acción de una hidrolasa del jugo pancreático, en presencia de sales biliares y fosfolípidos y adopta en definitiva una forma micelar apropiada para la absorción. En condiciones normales se absorbe más del 90% de la vitamina A ingerida y la eficacia de la absorción disminuye con lentitud a medida que aumenta la ingesta. Al ser menos polar que la vitamina A, el beta caroteno se disuelve peor por la acción de los agentes tensioactivos, comprendidas en las sales biliares. Cualquier trastorno que altere la función intestinal, influye desfavorablemente en la absorción de vitamina A.

El beta caroteno se convierte con bastante lentitud en retinaldehído en la mucosa intestinal por acción de una enzima (dioxigenasa del beta caroteno). En la deficiencia proteínica hay una significativa reducción de la actividad de la enzima. En las células epiteliales del intestino, el retinaldehído queda reducido en su

mayor parte a retinol, que es reesterificado sobre todo con ácido palmítico e incorporado en los quilomicrones, estos pasan por vía linfática a la corriente sanguínea y son finalmente captados en su mayor parte por el hígado y almacenados sobre todo en forma de palmitato en los lipocitos. La captación y el almacenamiento funcionan con eficiencia y son relativamente independientes de la cuantía de la ingesta de vitamina A.

En el curso de movilización a partir del hígado, el ester de retinilo, se hidroliza para dar retinol, que se asocia, probablemente en el aparato de Golgi con una proteína específica denominada "proteína de enlace de retinol" (RBP). La RBP se sintetiza en el hígado y después pasa al plasma sólo en forma de complejo RBP-Retinol, la RBP transporta el retinol del hígado a los distintos órganos.

En la carencia de vitamina A queda inhibida la liberación de RBP y aumenta la concentración de Apo-RBP en el hígado al paso que disminuyen las concentraciones plasmáticas de retinol y RBP. A la inversa, la síntesis de RBP se halla reducida en la insuficiencia proteínica y en consecuencia, las concentraciones estables de RBP y retinol en el plasma disminuyen así mismo.

Sólo está bien definido desde el punto de vista bioquímico, una función de la vitamina A, que es su interacción con las distintas opsinas de la retina para formar pigmentos visuales. En el curso de la exposición a la luz, la forma 11-Cis de retinaldehído pasa a la forma isomera *all-trans*, lo que a su vez desencadena una serie de cambios cromofóricos en el complejo, al propio tiempo quedan afectados el transporte de los iones y los potenciales de la membrana; estos últimos pueden originar impulsos nerviosos que el cerebro recoge como estímulos visuales. En las plantas los carotenoides guardan estrecha relación con las organelas de la fotosíntesis sensibles a la luz.

El ácido retinoico, metabolito de la vitamina A, favorece el crecimiento normal y la conservación de los tejidos epiteliales, en particular de la piel, la tráquea, las glándulas salivales, las células caliciformes del intestino y los testículos (46, 5, 17).

EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A

Como en los sujetos con carencia de vitamina A tiende a disminuir la producción de moco en ciertos tejidos y aumentar la formación de células escamosas, se ha establecido una estrecha relación entre la queratinización epitelial y dicha carencia. Aunque estos no sean efectos primordiales de la carencia de vitamina A, puede ser muy importantes en la patogenia de la xeroftalmia. En la deficiencia de vitamina A intensa, los conductos de las glándulas tienden a obstruirse, disminuyendo así la concentración de moco en las lágrimas. Como el moco sirve de agente de humedecimiento en condiciones normales y conserva la película* de lágrimas que recubre la cornea, un líquido lagrimal pobre en moco permiten que se formen manchas secas, fenómeno que favorece la alteración de células epiteliales y reduce la resistencia a la invasión bacteriana (46, 5).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las lesiones oculares se van presentando de forma insidiosa; en primer lugar resulta afectado el segmento posterior del ojo, con alteración en la adaptación a la oscuridad y ceguera nocturna. Se ha encontrado poca evidencia de trastornos en la visión cromática. Más tarde resulta afectado el segmento anterior del ojo con sequedad de la conjuntiva (xerosis de la conjuntiva) y de la córnea seguido de un encogimiento y velado de la córnea (queratomalacia). En la conjuntiva bulbar pueden aparecer placas secas de color gris plateado (manchas de Bitot) con hiperqueratosis folicular y fotofobia. El cuadro final de la cadena de manifestaciones es la ceguera.

Usualmente la deficiencia de vitamina A, está acompañada de desnutrición proteínico calórica. Entre los síntomas debidos a la deficiencia de vitamina A, está el retraso del crecimiento físico y mental y la apatía. Usualmente se encuentra anemia con hepatomegalia o sin ella. La ceguera nocturna se presenta también por deficiencia de vitamina A.

La piel seca y escamosa y a veces puede encontrarse hiperqueratosis folicular en los hombros, nalgas y caras de la extensión de las extremidades. El epitelio vaginal puede cornificarse y la metaplasia epitelial de las vías urinarias puede contribuir a la piuria y hematuria. La hidrocefalia con parálisis de los pares craneales es una manifestación poco frecuente. Se han reportado alteraciones del equilibrio vestibular tanto en niños como en adultos, la deficiencia de vitamina A se ha asociado a una mayor propensión a las infecciones, especialmente de las vías respiratorias y aparato digestivo (46, 5, 14, 24, 42).

DIAGNOSTICO

Las pruebas de adaptación a la oscuridad, si se efectúan cuidadosamente y atendándose a una pauta rigurosa pueden ser útiles en niños mayores o adultos. La xerosis conjuntival precede a la ceguera nocturna y puede ser descubierta por examen biomicroscopico de la conjuntiva. Se ha recomendado también como medio coadyuvante al diagnóstico, el examen de los frotis oculares y vaginales. La electrorretinografía tiene la desventaja de ser muy cara y necesita personal entrenado (5, 24, 42). El nivel de caroteno desciende en el plasma rápidamente y la concentración de vitamina A, también pero con lentitud. El valor normal de retinol sérico es de 20 a 50 mcg|100ml para niños lactantes, en niños mayores y adultos los valores normales oscilarían entre 30 y 225 mcg|100ml (42).

Según el IVACG se ha clasificado así (30):

0 - 9mcg: deficiente
10-19mcg: bajo
20 o más: aceptable

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES DE VITAMINA A

En la primera infancia entre 1 a 3 años, se recomienda una ingesta de 2,000 unidades internacionales de vitamina A. Para niños mayores, entre 4 y 6 años, 2,500 UI y entre 7 y 10 años, 3,300 UI. En los adultos esta cifra es de 5,000 UI (18, 42).

LAS NECESIDADES DE VITAMINA A DADAS POR USRDA SON (39):

Para infantes las recomendaciones de vitamina A la basan en la cantidad de retinol que contiene la leche humana que es acerca de 49mcg 100 ml. Con una ingesta diaria de leche de 850 ml y la alimentación por pecho podría proporcionar 420 mcg de retinol. La unidad Internacional es equivalente a 0.3 mcg de retinol, siendo entonces las recomendaciones para infantes hasta 6 meses de 420 mcg de retinol, infantes de 6 meses a 3 años 400 mcg retinol, 4-6 años 500 mcg de retinol, 7 a 10 años 700 mcg de retinol, para hombre adulto 1000 mcg y para mujeres el 80% de los hombres.

Las recomendaciones de vitamina A dadas por la FAO|OMS son (49): Infantes de 0-6 meses 420 mcg de retinol, 6 a 12 meses 300 mcg de retinol, 4-6 años 300 mcg de retinol, 7 a 9 años 400mcg retinol, 10 a 12 años 575 mcg de retinol de 13 a 15 años 725 mcg y 16 o más 750 mcg, para ambos sexos. Los requerimientos aumentan a 1,200 mcg a la mujer lactante.

Las dietas corriente consumidas por los lactantes sanos y en niños sanos en general, proporcionan suficiente cantidad de vitamina A para prevenir síntomas de déficit. Si estos niños reciben además uno de los

concentrados de vitamina A y D o un preparado multivitamínico, la mayoría de los cuales contienen de 3,000 a 5,000 UI de vitamina A, las necesidades de esta vitamina quedan cubiertas (18, 42).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La xeroftalmía y la carencia de vitamina A, se pueden prevenir mediante los programas de administración periódica masiva de vitamina A, en la cual recomienda la OMS administrar 100,000 UI de vitamina A a los niños menores de 1 año cada 6 meses y 200,000 UI de vitamina A con vitamina E cada 6 meses para los niños de 1 a 6 años de edad. Otro enfoque es el enriquecimiento de un alimento apropiado que consuman regularmente las poblaciones cuya ingestión de vitamina A es probablemente insuficiente.

Tres servicios principales a saber, el de sanidad, el de producción de alimentos (o agricultura) y el de educación, pueden contribuir de un modo considerable a la prevención de la xeroftalmía (46, 5, 43).

El tratamiento en casos de deficiencia latente de vitamina A, todo lo que se necesita es un suplemento de 5,000 UI de esta vitamina en la dieta (5, 24, 42).

La necesidad de el tratamiento para la xeroftalmía se revela por la existencia de signos clínicos atribuibles a la carencia de vitamina A. Un retraso incluso de 1 día en fases aún reversibles, puede significar nada menos que la diferencia entre la vista y la ceguera. Se recomienda la pauta terapéutica siguiente (46).

PAUTA DE TRATAMIENTO DE XEROFTALMIA

Inmediatamente después del diagnóstico	100,000 UI preparación en agua, intramuscular.
Segundo día	100,00 UI solución oleosa, oral
Antes de dar alta al enfermo	
- Pacientes menores de 1 año	100,000 UI, solución oleosa, oral,
- Pacientes mayores de 1 año	200,000 UI, solución oleosa, oral.

LA INTERRELACION BIOLÓGICA ENTRE VITAMINA A Y HIERRO

Varios estudios en humanos y animales experimentales han revelado una interacción entre la deficiencia de vitamina A y hierro, encontrándose que la deficiencia de vitamina A puede ser causa de anemia (33, 21). Además se ha encontrado que al haber deficiencia de vitamina A, el hierro que es absorbido normalmente es acumulado en tejidos de depósito, a pesar de tener una ingesta suficiente en hierro. La hematopoyesis también puede estar afectada por esta deficiencia vitamínica (34, 32).

Se han obtenido datos más actualizados por medio del estudio sobre la deficiencia de vitamina A en humanos efectuados por Hodgest *et al* (21). En este experimento, ocho sujetos adultos fueron depauperados de sus reservas de vitamina A y a pesar de una ingesta diaria de 18 a 19 mg de hierro en su dieta, manifestaron anemia moderada. Además sus niveles de hierro sérico eran bajos y el retinol sérico correlacionó significativamente con la concentración de hemoglobina.

Es interesante notar que, para corregir esta anemia, los sujetos recibieron hierro medicinal y su respuesta en niveles de hemoglobina fue pobre y pasajera. No fue sino hasta que se les dió nuevamente vitamina A cuando se observó una recuperación adecuada de los parámetros hematológicos. Apoyando estas observaciones, el mismo informe también muestra dos tipos de evidencia adicionales. Primero una correlación positiva entre retinol sérico y hemoglobina en grupos poblacionales pertenecientes a varios países y segundo niveles bajos de hemoglobina en ratas crónicamente deficientes en vitamina A, que además presentaron una elevación en la concentración hepática del hierro.

En un análisis retrospectivos de poblaciones estudiadas por ICNND (Comité interdepartamental de nutrición para la defensa nacional) en más de 30 países en desarrollo se encontró, entre los hallazgos más comunes, una ingesta inadecuada de vitamina A y alta prevalencia de anemia (23). Los mismos, autores han notado en el reporte de estudios nutricionales de Paraguay, una estrecha relación entre niveles de vitamina A y niveles sanguíneos de hemoglobina ($r=0.90$). Fuera de los 30 reportes nutricionales, ocho fueron revisados más adelante, enfocados en mujeres no embarazadas y mujeres no lactando entre 15 y 45 años. Encontrando una positiva correlación ($r=0.777$) entre retinol plasmático y hemoglobina. No hubo correlación entre hemoglobina y dieta de hierro.

Estudios nutricionales de Centro América y Panamá efectuados por el INCAP durante 1965-1967, también fueron evaluados retrospectivamente, para investigar la relación entre vitamina A y prevalencia de anemia en Centro América (35). En estos estudios se demostró una correlación positiva entre hemoglobina y retinol sérico en niños entre 5 a 12 años de edad, pero no en el grupo de niños entre 1 a 4 años de edad. Una asociación positiva entre retinol sérico y hierro fue encontrada en todos los niños (1 a 12 años). No hubo correlación entre la proteína de enlace de retinol (RBP) y retinol sérico.

El porcentaje de saturación de transferrina también se encontró más bajo, cuando el retinol sérico era bajo. Finalmente cuando se correlacionó la muestra entre hierro sérico y retinol sérico, niños con una adecuada ingesta de hierro, mostraron una correlación positiva significativa entre hierro sérico y retinol, pero no fue significativa cuando la dieta de hierro era deficiente.

Más adelante viendo la aparente relación entre la deficiencia de vitamina A, metabolismo de hierro y niveles de hemoglobina, se efectuaron una serie de estudios experimentales con ratas por Mejia *et al* (34), resultando anemia de la deficiencia de vitamina A. Esto se evaluó en tres grupos de ratas recientemente destetadas: grupo 1 de control grupo 2 con alimentación apareada y grupo 3 deficientes en vitamina A. Cuando la deficiencia de vitamina A fue evidente en el grupo deficiente, una pequeña cantidad de retinol fue dada para alcanzar un estadio de deficiencia crónica. Animales que estaban crónicamente deficientes en vitamina A desarrollaron, anemia leve, medido por la concentración de hemoglobina, hematocrito y conteo de células rojas. Las concentraciones hepáticas bajas de retinol y ácido ascórbico fueron reportadas. Los hígados de las ratas deficientes también tuvieron un alto nivel de hierro. Esto fue reportado como sigue: "Aunque los niveles de hierro hepático no fueron estadísticamente diferentes de aquellos del grupo control, hubo una fuerte sugestión, que en las ratas deficientes en vitamina A, acumulan hierro en el hígado. Esta alteración podría reflejar defecto en la eritropoyesis. En otras palabras la movilización y/o utilización del hierro pueden ser perjudicados".

En otros estudios se usó ratas jóvenes adultas suplementadas también con dietas de alimentación apareada y deficientes en vitamina A (36). Ratas jóvenes adultas fueron usadas para retardar el rápido apareamiento de deficiencia de vitamina A. Un leve grado de anemia se desarrolló en los animales con dieta deficiente, durante el periodo temprano de deficiencia de vitamina A. Esta

anemia se caracterizó por niveles bajos de hemoglobina, hematocrito, hierro plasmático, volumen corpuscular medio bajo, hemoglobina corpuscular mediabata y algún grado de microcitos; el hierro hepático se encontró alto. Aunque en la deficiencia severa de vitamina A, cuando el almacenamiento de retinol hepático fue virtualmente depletado, la hemoglobina y hematocrito se encontraron elevados. Este fenómeno encontrado fue resultado de hemoconcentración. Este resultado no fue sorprendente desde que los animales deficientes tuvieron severa pérdida de peso y la deficiencia empezó a ser más severa (1). Hubo también un cambio en la morfología de las células rojas durante el estadio severo de deficiencia de vitamina A y un aumento significativo de hierro esplénico. Los cambios en la morfología de la célula, sugieren una mayor susceptibilidad a la deformación celular, tal vez por alteración de la membrana eritrocítica. El aumento del depósito de hierro esplénico fue atribuido en un posible mayor porcentaje de destrucción de células rojas.

En los experimentos relatados por Mejía y colaboradores (32), se estudiaron los efectos de la deficiencia de la vitamina A, en la absorción, retención y distribución de hierro. Hierro radiactivo (Fe^{59}) fue administrado oralmente o por vía intraperitoneal, inyectado a tres grupos de ratas; control, dieta apareada y deficientes en vitamina A. Sin embargo no se encontró diferencia significativa en la absorción de hierro en el grupo control y el grupo deficiente. Pero la distribución de hierro radiactivo, demostró que los animales deficientes, acumularon más isotopos en el hígado y bazo. Los autores sugieren:

"Los cambios en la actividad hematopoyética y el metabolismo de hierro asociado con la deficiencia de vitamina A, probablemente no fue resultado de alteraciones en el porcentaje de absorción de hierro.

...Parece que en la deficiencia de vitamina A, hay cambios en la distribución y tal vez la retención de hierro, que son independientes de la absorción. El hierro parece

ser retenido en tejidos de reserva y los eritrocitos no lo incorporan normalmente. El hierro es atrapado en el hígado y bazo y no es efectivamente libre para la circulación y utilización de la médula ósea, o alternativamente este se acumula en el hígado porque no es propiamente utilizando por la médula ósea".

En un experimento simultáneo, Mejía *et al.* (34), administró Fe^{59} intravenosamente a tres grupos de ratas, control, dieta alimentación apareada y deficientes en vitamina A. Indicando que "no hubo diferencia en el porcentaje de traslado de hierro plasmático, entre el grupo de ratas deficientes y ratas control". Se observó que en la anemia por deficiencia de hierro con función normal de la médula ósea, hubo un aumento en el porcentaje de traslado del hierro y un mayor aclaramiento del mismo (64). Más adelante los estudios efectuados por Mejía (34), han demostrado un menor porcentaje de incorporación de Fe^{59} dentro de las células rojas circulantes en animales deficientes. Encontrándose que en los animales deficientes se encontró que presentaban una drástica y significativa reducción ($p < 0.01$) en la incorporación del isotopo al eritrocito. Seis días después de la administración del hierro radiactivo a ratas suplementadas con vitamina A, incorporaron acerca del 70% de la dosis del isotopo dentro de las células rojas, mientras las ratas con dieta deficiente en vitamina "A" incorporaron hierro a eritrocitos aproximadamente el 45% de la dosis de isotopos. Mejía también notó que el Fe^{59} empezó a reaparecer en el plasma de las ratas deficientes: "aproximadamente 15% de el total de la dosis administrada fue encontrada en el plasma de las ratas deficientes a los 6 días, comparado con menos del 1% que presentó el grupo control".

En la deficiencia de vitamina A, hay una mejor susceptibilidad para la deformación de las células, tal vez porque hay alteración de la membrana eritrocítica. La disminución de radioactividad encontrada en los eritrocitos, parece indicar que la formación de células

rojas normales, es perjudicada en animales deficientes en vitamina A (34).

En una deficiencia aguda severa de vitamina A, es también evidente que una serie de eventos pueden tener lugar. Aparece algún grado de hipofunción de la médula, sugerido por la pobre utilización de hierro radiactivo después de la administración de Fe^{59} . Más adelante, el hierro en el hígado empieza a ser significativamente elevado. Este fenómeno más tarde podría significar un empeoramiento alrededor, como hematopoyesis perjudicada, o podría aumentar la destrucción de las células rojas y cambios en la fragilidad de la célula roja.

Una implicación de este estudio experimental, es que los niños que viven en países en desarrollo, sufren deficiencia crónica de vitamina A, leve o moderada y podrían tener una hematopoyesis afectada dada por la deficiencia de vitamina A (34).

Mohanram, Kulkarni y Reddy (38), han mostrado una correlación positiva entre niveles de hemoglobina y retinol sérico en niños indúes. Además al suplementar estos niños con dosis orales de 8,000 mcg/día de palmitato de retinilo, sin modificar ningún otro componente dietético, después de 2 a 3 semanas, estos mostraron alzas significativas en los niveles plasmáticos de retinol y hierro, además en los parámetros hematológicos.

Más recientemente Wenger, et al (64), encontraron una correlación positiva entre niveles séricos de retinol y hierro en un grupo de individuos de edad avanzada en Viena. Estas nuevas observaciones apoyan el efecto positivo de la vitamina A en la hematopoyesis y sugieren que esta vitamina conduce a una elevación del hierro sérico, haciendo así este mineral más disponible para la síntesis de hemoglobina (33).

Por otro lado con base en el programa nacional de fortificación de azúcar con vitamina A en Guatemala,

se ha examinado longitudinalmente a 600 niños preescolares del área rural, en términos de cambio de metabolismo de hierro que pudieran haber sufrido durante el proceso de fortificación. Los datos de este estudio indican que a) niños con niveles bajos de retinol sérico, tienen además cantidades elevadas de hierro almacenado, determinado por niveles de ferritina sérica; b) seis meses después del inicio de la fortificación con vitamina A, los niños experimentan una elevación en los niveles séricos de retinol, proteína de enlace de retinol (RBP), hierro, saturación de transferrina (%ST) y capacidad total de fijación de hierro (TIBC). El hierro almacenado, sin embargo disminuyó; estas observaciones apoyan la hipótesis previamente propuesta en este trabajo; c) después de 2 años de fortificación con vitamina A, los cambios observados han sido distintos a los encontrados a corto plazo. El hierro almacenado aumentó la absorción intestinal del hierro dietético. Los niveles séricos de retinol, hierro y saturación de transferrina se encontraron aumentados y los de TIBC disminuidos, hallazgo que sugiere una nutrición adecuada y normal de este mineral. Es aparente pues que sólo el hecho de aumentar la disponibilidad dietética de vitamina A, sin modificar la ingesta de hierro, tiene un efecto nutricional positivo en el metabolismo y en la utilización de este importante mineral (37). En este estudio no se evaluó el efecto hematológico, pues fue un estudio retrospectivo efectuado en muestras de sueros sanguíneos almacenados como parte del banco de Sueros del INCAP.

MATERIALES Y METODOSUNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se efectuó en el hogar temporal Elisa Martínez ubicado en la ciudad de Antigua Guatemala. Este centro aloja a niños huérfanos o abandonados entre 0 y 9 años de edad. Al momento del estudio el centro contaba con 222 niños de ambos sexos, divididos en 7 secciones como sigue:

MATERNAL (6 meses a 1 año):	20 niños
INFANTES (1 - 3 años):	21 niños
PREESCOLARES (3 - 5 años):	50 niños
ESCOLARES A (5 - 9 años)	50 niñas
ESCOLARES B (niños): (5 - 9 años)	52 niños
OBSERVACION MATERNAL: (0 - 6 meses)	16 niños
OBSERVACION GRANDES: (varias edades)	13 niños

Las secciones de observación están destinadas para niños recién ingresados al centro. En general los niños en estas secciones tienen algún problema de salud influyendo de tipo nutricional.

El centro cuenta además con un servicio de médico y personal de enfermería.

SELECCION DE LA MUESTRA:

— Todos los niños del centro fueron pesados y tallados de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por el centro Nacional de estadística de los Estados Unidos (NCHS), en base de lo cual se estableció su grado de adecuación de peso|talla en comparación al 50º percentilo de dichos estandares (41, 48).

A todos los niños del Centro se les tomó además una muestra de sangre venosa para la determinación de sus niveles de hemoglobina y hematocrito. La sangre restante fue centrifugada y el suero resultante fue almacenado a 20°C para el análisis posterior del retinol. Toda esta información antropométrica y hematológica, fue proporcionada al Centro con fines informativos y de atención médica y nutricional en caso necesario.

Para el estudio se seleccionaron sólo los niños entre 1 y 8 años de edad (de ambos sexos) y cuya adecuación peso|talla fuera mayor del 90% en relación al estandar de referencia (41, 48). Este último criterio fue establecido para evitar la inclusión en la muestra de niños que estuvieran con problema de desnutrición. Similarmente, aquellos niños con niveles de hemoglobina igual o menores a 7gr|dl, fueron excluidos y referidos al médico del centro para tratamiento. Se eliminaron también aquellos niños bajo tratamientos médicos específicos o de reciente hospitalización. No se consideró para la selección de la muestra las secciones de observación del centro. Basándose en los criterios anteriores el número total de los niños seleccionados para el estudio fue de 148.

DISEÑO:

Los niños seleccionados (n= 148) fueron primero ordenados por edad y nivel de hemoglobina para luego ser sistemáticamente asignados a cada uno de cuatro grupos. Este ordenamiento previo tuvo como objetivo tener una distribución aproximadamente igual en cada grupo, tanto de edades como de niveles de hemoglobina, ya que ambos factores pueden influir en la respuesta hematológica.

Cada grupo fué suplementado oralmente con vitamina A y/o hierro por un período de 4 semanas, en la forma siguiente:

- GRUPO I: Suplementado con 5000 UI|día de vitamina A hidrodispersable.
 GRUPO II: Suplemento con hierro a un nivel de 3mg/kg/día de hierro elemental.

- GRUPO III: Suplementado con vitamina A (5000 UI|día) y hierro a (3mg|kg|día).
 GRUPO IV: Grupo control no suplementado. Por razones éticas y de beneficio de los niños, inmediatamente después de finalizar el estudio,, este grupo fué suplementado durante 5 semanas con hierro y vitamina A, usando las dosis mencionadas.

La dosis y forma de administración de la vitamina A fué siguiendo lo establecido por la OMS (46). La vitamina A fue dada directamente en la boca con un gotero, ya sea inmediatamente antes o con el desayuno. La dosis de hierro utilizada es la recomendada por el Grupo Consultivo Internacional sobre anemias nutricionales INACC (7).

El compuesto utilizado fué sulfato ferroso en forma de jarabe y las dosis estimadas fueron divididas en dos tomas aproximadamente iguales. Cada una de estas tomas fueron dadas directamente en la boca con un gotero; una al levantarse (aproximadamente 30 minutos antes del desayuno) y la otra al acostarse.

Al finalizar el mes de tratamiento se obtuvo de cada niño una muestra aproximadamente de 5 ml de sangre venosa para el análisis de hemoglobina, hematocrito e índices hematológicos (VCM, HCM). El suero restante (después de analizar retinol) fué almacenado a -20°C para análisis posteriores de diversos parámetros de hierro que por limitaciones de tiempo y recursos no han podido ser efectuados al momento de escribir esta tesis. Los parámetros hematológicos descritos fueron determinados usando un método automatizado (RYCO cell-crit). El análisis de vitamina A fué efectuado por el método de inactivación por luz ultravioleta descrito por Bessey et al (6).

Estos resultados fueron comparados con análisis similares efectuados siguiendo la misma metodología en la fase basal previo a la suplementación.

EVALUACION DIETETICA

Con el propósito de caracterizar la dieta de estos niños, ésta fué evaluada durante tres días alternos. En cada uno de estos días se determinó la disponibilidad diaria de alimentos pesando en forma directa los alimentos crudos y ya preparados. Luego se pesaron (o se midió el volumen en caso de líquidos) las porciones distribuidas a cada sección de niños del centro. Esto permitió, asumiendo una distribución equivalente entre cada niño de cada sección, estimar la disponibilidad per capita de los alimentos servidos. Utilizando las tablas de composición de alimentos para uso en América Latina (66) y las recomendaciones dietéticas para Centro América y Panamá (16), pudo así calcularse el grado de adecuación dietética de energía, proteínas, hierro y vitaminas A y C.

ANALISIS DE DATOS:

El efecto de los diversos tratamientos y sus interacciones fué determinado usando un modelo estadístico para diseños en unidad partida con arreglo factorial (25). Las diferencias específicas entre grupos fueron determinadas por análisis de contrastes. Para definir anemia, los valores hematológicos fueron clasificados usando los criterios de riesgo establecidos por Viteri et al (62), para la población Centroamericana. Para este propósito los valores de hemoglobina encontrados fueron comparados con el valor promedio normal menos una desviación estándar ($X - 1 DE$, 20% probabilidad de ser anémico) y con el valor promedio normal menos una y media desviación estándar ($X - 1 \frac{1}{2} DE$, 75% probabilidad de ser anémicos), tomando en consideración la edad correspondiente.

RESULTADOSRESULTADOS DIETETICOS:

El cuadro número uno se presenta la disponibilidad de alimentos en relación a calorías y proteínas y sus porcentajes de adecuación para grupos etarios. Podemos darnos cuenta que el aporte calórico en realidad es bueno, pero notamos la diferencia en distribución puesto que los niños menores de un año tienen una adecuación de calorías mayor al 200% en cambio en los niños entre siete y nueve años vemos que su adecuación baja hasta en un 90%. Con respecto al consumo proteínico podemos observar que la adecuación es mayor del 100% para todas las edades observando siempre que en niños menores de un año el aporte proteínico es mayor del 300%, siendo un 87% de origen animal, en cambio en niños más grandes el porcentaje de adecuación en promedio es del 137% y el 33% es de origen animal.

CUADRO NUMERO 1

DISPONIBILIDAD DE ALIMENTOS (CALORIAS Y PROTEINAS TOTALES Y DE ORIGEN ANIMAL) Y PORCENTAJES DE ADECUACION SEGUN GRUPOS ETARIOS.

GRUPO NIÑOS SEGUN EDAD	CALORIAS (kcal)		PROTEINAS (gr.)		
	TOTAL	% ADEC.	TOTAL	%ORIGEN ANIMAL	% ADEC
Menores 8 m	2156	222	61	87	340
9-11 meses	2156	209	61	87	307
1-1.11 años	1479	129	37	57	156
2-2 .11 años	1465	109	39	31	138
3-3.11 años	1465	95	39	31	129
4-5.11 años	1601	92	51	27	155
6 años (A)	1844	105	58	28	176
6 años (B)	1914	104	59	28	180
7-9 años (niñas A)	1844	90	58	28	149
7-9 años (niños B)	1914	93	59	28	152

En el cuadro número dos se presenta la disponibilidad de alimentos en relación a hierro y vitaminas A y C y sus porcentajes de adecuación según grupos etarios.

Podemos observar que el porcentaje de adecuación de hierro es mayor del 100% para todos los grupos etarios a excepción de los niños de uno a dos años que tienen un porcentaje de adecuación del 94%.

En relación a vitamina A podemos notar que los niños de tres años o menos, tienen un porcentaje de adecuación mayor del 400%. En cambio en los niños mayores de cuatro años su porcentaje de adecuación es en promedio 81% a excepción de niñas de seis años de edad que presentan un 102% de adecuación.

Podemos notar que en vitamina C el consumo en general es alto, encontrándose un promedio de 506% de adecuación para niños de tres años o menos; en niños mayores de cuatro años, su promedio de adecuación es del 165%.

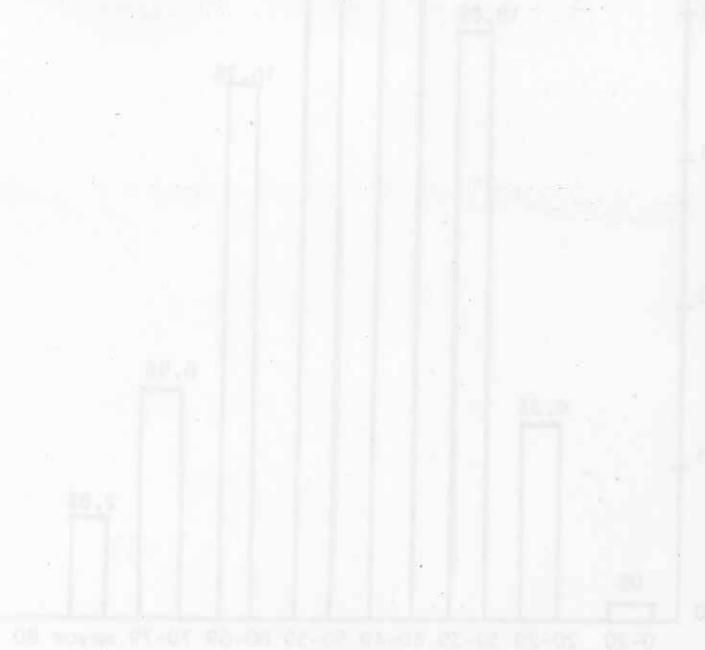
CUADRO NUMERO 2

DISPONIBILIDAD DE ALIMENTOS (HIERRO TOTAL Y DE ORIGEN ANIMAL, VITAMINAS A Y C) PORCENTAJES DE ADECUACION SEGUN GRUPOS ETARIOS.

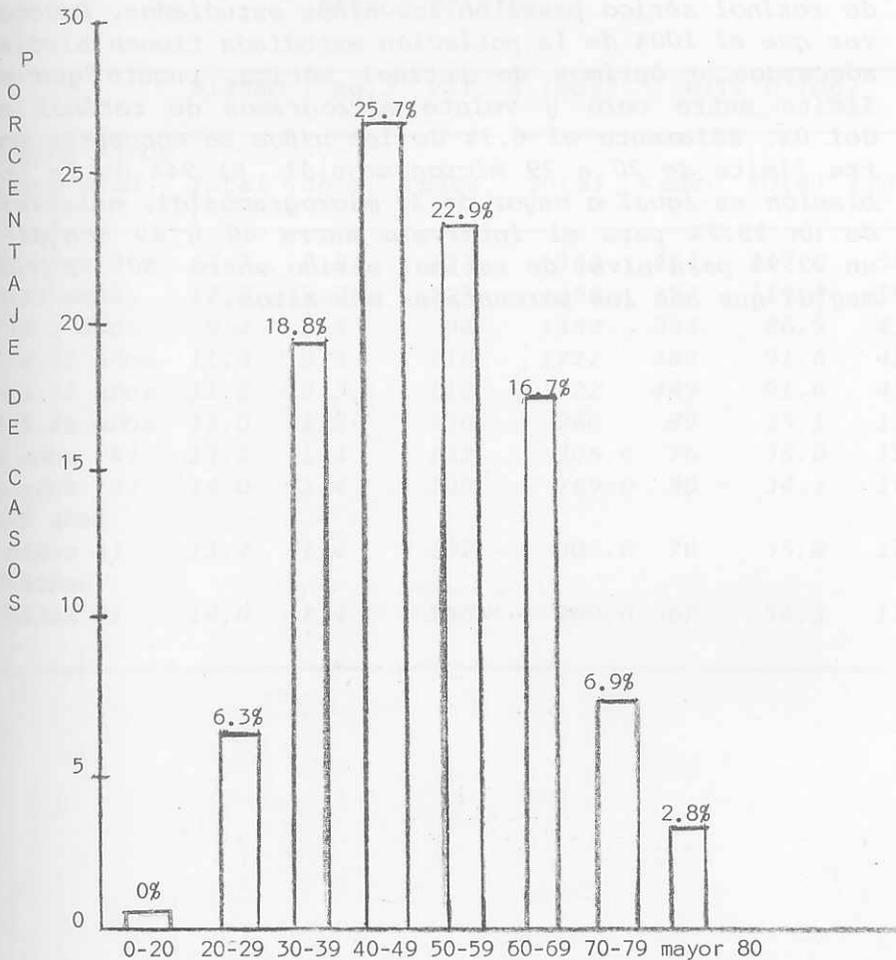
Grupos niños según edad	HIERRO (mg)		VIT. A (mcg)		VIT. c (mg)	
	Total	% anim.	% adec.	Total	% adec	Total % adec.
Menores 8 m	12.7	9.2	127	1358	453	119.0 594
9-11 meses	12.7	9.2	127	1358	453	119.0 594
1-1.1 años	9.4	3.5	94	1382	553	86.9 434
2-2.11 años	11.8	2.3	118	1222	489	91.6 456
3-3.11 años	11.8	2.3	118	1222	489	91.6 456
4-5.11 años	13.0	1.2	130	266	89	25.1 125
6 años (A)	13.2	1.4	132	306.6	76	35.8 179
6 años (B)	14.0	1.4	140	269.0	90	34.3 171
7-9 años						
(niñas A)	13.2	1.4	132	305.6	76	35.8 179
7-9 años						
(niños B)	14.0	1.4	140	269.0	67	34.3 171

ESTADO NUTRICIONAL DE LA VITAMINA A BASAL:

En la gráfica número uno se presentan los niveles de retinol sérico basal en los niños estudiados. Podemos ver que el 100% de la población estudiada tienen niveles adecuados u óptimos de retinol sérico, puesto que el límite entre cero y veinte microgramos de retinol es del 0%. Sólomente el 6.3% de los niños se encuentra entre límite de 20 a 29 microgramos/dl. El 94% de la población es igual o mayor de 30 microgramos/dl, existiendo un 25.7% para el intervalo entre 40 y 49 mcg/dl y un 22.9% para nivel de retinol sérico entre 50 a 59 mcg/dl que son los porcentajes más altos.



GRAFICA NUMERO 1
DISTRIBUCION DE NIVELES DE RETINOL SERICO EN LOS NIÑOS
ESTUDIADOS (n= 144).



ESTADO HEMATOLOGICO BASAL (HEMOGLOBINA):

En el cuadro número tres y cuatro se presentan los datos de hemoglobina basal de los niños que se estudiaron en el hogar temporal Elisa Martínez. Donde se muestra que el porcentaje de niños que caen debajo del promedio menos una y media desviación estandard es más alto en niños de uno a cuatro años, siendo de 23 casos con un porcentaje 32.4% y en niños de cinco a ocho años el número de casos es de once con un porcentaje de 14.3%. Si se toma los niños que caen debajo del promedio menos una desviación estandard tenemos que en niños de uno a cuatro años de edad aumentan diez casos haciendo un total de 33 casos y un porcentaje de 46.5% y en niños de cinco a ocho años de edad aumentan once casos totalizando 22 casos y un porcentaje de 28.6%.

Edad (Años)	Número de Casos	Porcentaje
0-4	23	32.4%
5-8	11	14.3%
0-4 (menos 1 desviación)	33	46.5%
5-8 (menos 1 desviación)	22	28.6%

CUADRO NUMERO 3

DISTRIBUCION DE NIVELES DE HEMOGLOBINA BASAL DE NIÑOS EN ESTUDIO CON EDAD COMPRENDIDA ENTRE 1-4 AÑOS DE EDAD.

SEXO	MAYOR \bar{X} - 1 DE		MENOR \bar{X} - 1 DE		MENOR \bar{X} - 1 1/2 DE	
	n	%	n	%	n	%
MASCULINO (n=32)	13	40.6%	19	59.4%	14	43.8%
FEMENINO (n=39)	25	64.1%	14	35.9%	9	23.1%
TOTAL (n=71)	38	53.5%	33	46.5%	23	32.4%

\bar{X} = promedio

Nota: En la columna \bar{X} - 1 DF se encuentran comprendidos los niños con \bar{X} 1 1/2 DE.

CUADRO NUMERO 4

DISTRIBUCION DE NIVELES DE HEMOGLOBINA BASAL DE NIÑOS EN ESTUDIO CON EDAD COMPRENDIDA ENTRE 5-8 AÑOS DE EDAD.

SEXO	MAYOR \bar{X} - 1 DE		MENOR \bar{X} - 1 DE		MENOR \bar{X} - 1 1/2 DE	
	n	%	n	%	n	%
MASCULINO (n=42)	28	66.7%	14	33.3%	8	19%
FEMENINO (n=35)	27	77.1%	8	22.9%	3	8.6%
TOTAL (n=77)	55	71.4%	22	28.6%	11	14.3%

EFFECTO DE LA INTERVENCION EN LOS NIVELES DE RETINOL:

En el cuadro número cinco donde se presentan los resultados de retinol antes y después del tratamiento. Observamos que los grupos I y III que fueron suplementados con vitamina A, sus niveles aumentaron en promedio a 10.7 microgramos/dl, en cambio en los grupos II y IV que no se les dió suplemento con vitamina A su promedio de aumento fue de 4.4 microgramos/dl. Se puede ver que con el tiempo hubo efecto de tratamiento y fue estadísticamente significativo el cambio de retinol sérico al final del tratamiento en el grupo I y III suplementados con vitamina A.

CUADRO NUMERO 5

NIVELES DE RETINOL SERICO ANTES (BASAL) Y DESPUES DEL TRATAMIENTO (FINAL) EN NIÑOS DE 1-8 AÑOS DE EDAD.

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vitamina A) (n= 34)	44.9 ± 15.6	56.4 ± 18.8
II (HIERRO) (n= 40)	48.7 ± 15.6	53.9 ± 18.3
III (Vitamina A y Hierro (n= 34)	55.2 ± 13.6	65.0 ± 12.9
IV (Control) (n= 36)	53.1 ± 11.5	57.7 ± 14.4

FUENTES DE VARIACION (ANOVA):

	F	P
EDAD	12.85	0.0005
TIEMPO	47.71	0.0000
TIEMPO EDAD	1.69	0.1956
TIEMPO VIT. A	6.73	0.0105
TIEMPO HIERRO	0.03	0.8724
TIEMPO VIT. A HIERRO	0.31	0.5765

EFECTO DE LA INTERVENCION EN NIVELES DE HEMOGLOBINA:

En el cuadro número seis se presentan los datos de hemoglobina de los niños estudiados antes (basal) y después del tratamiento (final). Podemos ver que en promedio hay un cambio positivo en niveles de hemoglobina en los niños de uno a cuatro años de edad suplementados con hierro. En los niños entre cinco y ocho años de edad, vemos que su cambio fue 0 ó negativo para los cuatro grupos. Estos cambios aparentes sin embargo, no fueron estadísticamente significativos. Sólomente es significativo, edad con los niveles de hemoglobina puesto que los niños de uno a cuatro años tienen niveles más bajos que los niños de cinco a ocho años de edad.

CUADRO NUMERO 6

NIVELES DE HEMOGLOBINA ANTES (BASAL) Y DESPUES DEL TRATAMIENTO (FINAL).

EDAD 1 - 4 AÑOS

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vit. A) (n= 17)	12.3 ± 1.0	12.2 ± 0.9
II (Fe.) (n= 21)	11.8 ± 1.3	12.5 ± 1.1
III (vit. A + Fe.) (n= 16)	11.7 ± 1.6	12.0 ± 1.0
IV (control) (N=17)	11.7 ± 1.1	11.8 ± 1.0

EDAD 5 - 8 AÑOS

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vit. A) (n= 20)	13.2 ± 1.1	12.9 ± 1.1
II (Fe.) (n= 19)	13.5 ± 1.0	13.3 ± 1.0
III (vit. A + Fe.) (n= 19)	13.5 ± 0.8	13.5 ± 0.9
IV (control) (n= 19)	13.3 ± 0.8	13.2 ± 0.8

FUENTES DE VARIACION (ANOVA):

	F	P
EDAD	72.29	0.0000
TIEMPO	0.65	0.4230
TIEMPO/EDAD	7.13	0.0085
TIEMPO/VIT. A	0.99	0.3217
TIEMPO/HIERRO	2.97	0.0872
TIEMPO/VITA+ HIERRO	0.14	0.7107

EFECTOS DE LA INTERVENCION EN NIVELES DE HEMATOCRITO:

En el cuadro número siete se presentan los resultados de hematocrito antes (basal) y después del tratamiento (final). Podemos notar que los niños de uno a cuatro años de edad en todos los grupos aumentan su hematocrito.

En los niños de cinco a ocho años de edad hay un aumento mínimo de hematocrito al final de los diversos tratamientos a excepción del grupo I (suplementado con vitamina A que tiene un cambio negativo de menos 0.7% y el cambio más alto positivo se nota en el grupo número IV (control) que es 2.3%.

Vemos que hay significancia estadística para la edad, pues los valores de hematocrito para los niños pequeños son más bajos que para los niños mayores. También se muestra que hay un cambio significativo para valores de hematocrito con respecto al tiempo. Este análisis global sin embargo, no nos permite establecer diferencias entre grupos específicos. Con respecto al tratamiento con vitamina A, se muestra significancia estadística entre los dos grupos que se trataron con vitamina A (grupo I y III) y los no tratados. Esto sin embargo, no demuestra que la vitamina A haya tenido efecto en el tratamiento, puesto que el grupo III también fue tratado con hierro.

CUADRO NUMERO 7
NIVELES DE HEMATOCRITO ANTES (BASAL) Y DESPUES DEL TRATAMIENTO (FINAL).

EDAD 1 - 4 AÑOS

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vit. A) (n= 17)	36.7 ± 3.1	36.9 ± 2.1
II (Fe.) (n= 21)	36.0 ± 3.0	39.2 ± 2.7
III (vit. A + Fe.) (n= 16)	36.1 ± 3.6	38.4 ± 2.9
IV (control) (n= 17)	35.8 ± 2.4	39.2 ± 2.4

EDAD 5 - 8 AÑOS

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vit. A) (n= 20)	39.0 ± 2.7	38.3 ± 2.8
II (Fe.) (n= 19)	40.2 ± 2.9	40.4 ± 2.4
III (vit. A + Fe.) (n= 19)	40.4 ± 2.2	40.9 ± 2.4
IV (control) (n= 19)	39.3 ± 2.0	41.6 ± 2.3

FUENTES DE VARIACION (ANOVA):

	F	P
EDAD	53.78	0.0000
TIEMPO	37.99	0.0000
TIEMPO/EDAD	13.85	0.0003
TIEMPO/VIT. A	14.47	0.0002
TIEMPO/HIERRO	0.34	0.5590
TIEMPO/VIT. A + HIERRO	9.83	0.0021

EFECTO DE LA INTERVENCION EN NIVELES DE VOLUMEN CORPORICULAR MEDIO (VCM)

En el cuadro número ocho se muestran los resultados de VCM, antes (basal) y después del tratamiento (final). Donde podemos ver que en los niños de uno a cuatro años de edad hay un cambio negativo para el grupo I, II y IV con un promedio de menos 2.2 micras cúbicas y el grupo III su cambio fue positivo en 0.1 micras cúbicas.

En los niños de cinco a ocho años de edad el cambio fue negativo para los cuatro grupos de tratamiento con un promedio de menos 3.4 micras cúbicas.

Se nota una significancia estadística que a menor edad menor es el promedio de VCM, al igual que es significativo que al inicio (tiempo uno) es mayor que al final (tiempo dos).

CUADRO NUMERO 8
NIVELES DE VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM) ANTES (BASAL)
Y DESPUES DEL TRATAMIENTO (FINAL).

EDAD 1 - 4 AÑOS

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vit. A) (n= 17)	79.0 ± 5.7	76.4 ± 4.5
II (Fe.) (n= 21)	78.8 ± 5.4	76.2 ± 4.9
III (vit. A + Fe.) (n= 16)	77.1 ± 5.0	77.2 ± 4.7
IV (control) (N=17)	77.5 ± 4.4	76.1 ± 9.9

EDAD 5 - 8 AÑOS

GRUPO	BASAL	FINAL
I (vit. A) (n= 20)	80.5 ± 4.0	76.4 ± 7.3
II (Fe.) (n= 19)	80.5 ± 2.3	78.3 ± 6.7
III (vit. A + Fe.) (n= 19)	82.4 ± 3.2	79.6 ± 6.9
IV (control) (N=19)	82.6 ± 2.6	79.0 ± 6.4

FUENTES DE VARIACION (ANOVA):

	F	P
EDAD	13.22	0.0004
TIEMPO	17.47	0.0001
TIEMPO/EDAD	1.85	0.1761
TIEMPO/VIT. A	0.01	0.9285
TIEMPO/HIERRO	0.74	0.3905
TIEMPO/VIT. A + HIERRO	0.63	0.4104

ANALISIS DE EL EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS EN NIÑOS CON
NIVELES BAJOS Y ALTOS DE HEMOGLOBINA

En vista que al efectuar un análisis global de los cambios de hemoglobina, no se encontró ningún efecto se decidió separar a los niños en dos grupos, tomando como referencia Viteri et al (62) en la forma siguiente: grupo con niveles bajos (menor del promedio menos una desviación estandar) y altos (mayor del promedio menos una desviación estandar) en el cuadro número nueve se presentan los niveles de hemoglobina bajos ($< \bar{X} - 1 DE$) y altos ($> \bar{X} - 1 DE$). En el que se muestra que en general los niños que con niveles bajos de hemoglobina basal aumentan sus niveles de hemoglobina. En contraste, los niños con niveles basales altos, disminuyen. En los niños con valores bajos, el mayor cambio encontrado fue en el grupo II suplementado con hierro con un cambio positivo de 0.90 gr/dl, luego el grupo III suplementado con vitamina A y hierro con un cambio positivo de 0.67 gr/dl y el grupo I suplementado con vitamina A con un cambio positivo de .50 gr/dl. En el grupo IV (control), el cambio fue menor que en los tres grupos anteriores ($\Delta = 0.21$ gr/dl). En relación a los niños que caen en niveles altos de hemoglobina basal notamos que los cuatro grupos tuvieron un cambio negativo, siendo el grupo I (vitamina A) el cambio más bajo con menos 0.65 gr/dl, luego el grupo II (hierro) con un cambio de menos 0.17 gr/dl, el grupo III (vitamina A y hierro) y IV (control) con un cambio de menos 0.08 gr/dl.

En base a la interacción sugerida entre tiempo/Vit. A-Fe-Nivel basal de hemoglobina ($p= 0.0933$, cuadro 9) se procedió a analizar dichos cambios y a buscar diferencias específicas entre grupos. Estos resultados se presentan en la figura 2 y el cuadro 10.

CUADRO NUMERO 9

CAMBIOS EN NIVELES DE HEMOGLOBINA EN NIÑOS CON NIVELES BASALES DE HEMOGLOBINA BAJOS (MENOR DEL PROMEDIO MENOS UNA DESVIACION ESTANDARD) Y ALTOS (MAYOR DEL PROMEDIO MENOS UNA DESVIACION ESTANDARD).

GRUPO	HB BAJA (MENOR \bar{X} -1 DE)			HB ALTA (MAYOR \bar{X} -1 DE)		
	BASAL	FINAL	DELTA	BASAL	FINAL	DELTA
I (vit. A) (n= 15)	11.8 \pm 0.9	12.3 \pm 0.8	0.50	13.4 \pm 0.8	12.8 \pm 1.0	-0.65
II (Fe.) (n= 16)	11.3 \pm 1.1	12.2 \pm 1.0	0.90	13.5 \pm 0.9	13.4 \pm 0.8	-0.17
III (A+Fe) (n= 10)	10.9 \pm 1.5	11.5 \pm 0.8	0.67	13.4 \pm 0.8	13.4 \pm 1.0	-0.08
IV (control) (n= 13)	11.4 \pm 0.9	11.6 \pm 1.0	0.21	13.2 \pm 0.9	13.1 \pm 0.9	-0.08

\bar{X} = promedio
HB = hemoglobina

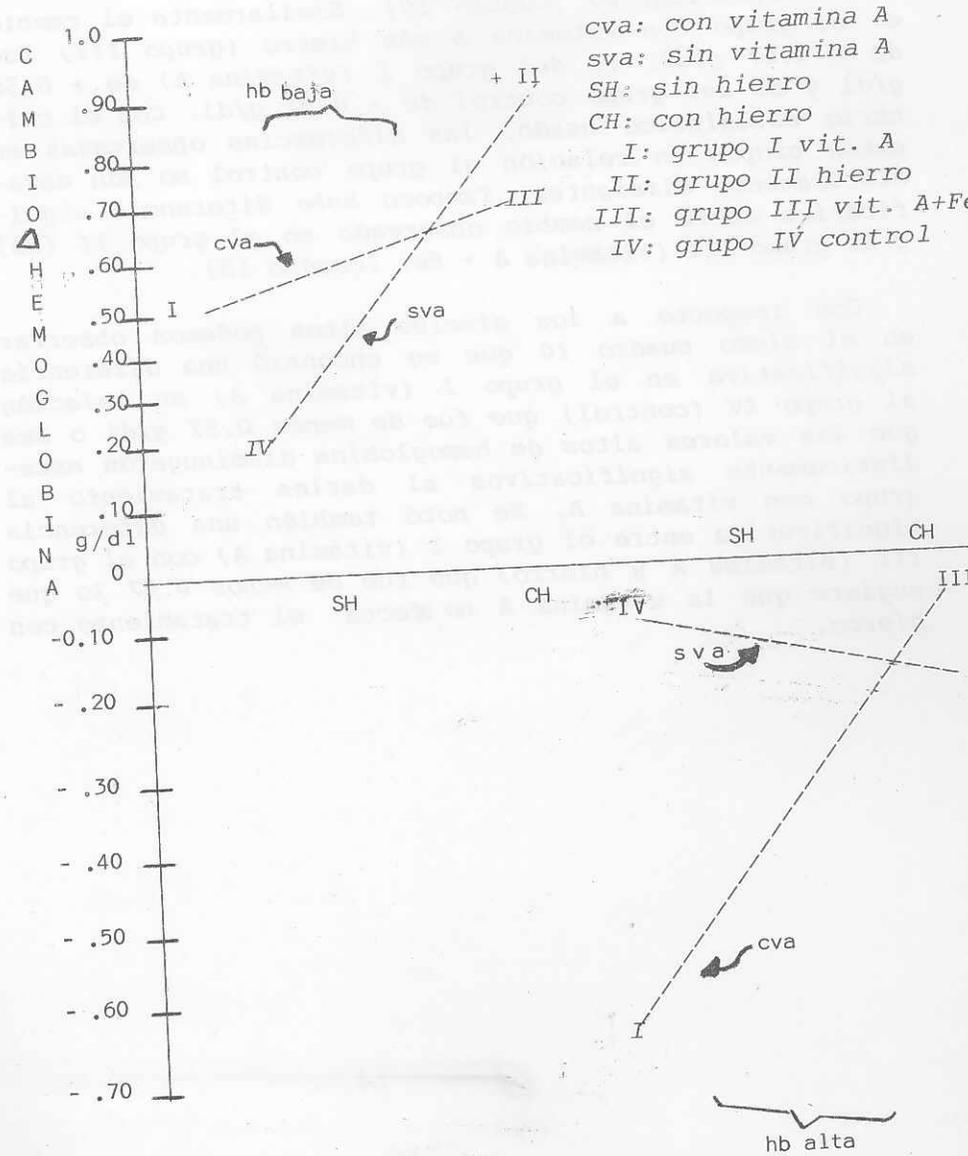
FUENTES DE VARIACION (ANOVA)

	F	P
TIEMPO	3.68	0.0571
TIEMPO/NBHB	22.77	0.0000
TIEMPO/VIT. A-Fe-NBHB	2.86	0.0933

NB= nivel basal
HB= hemoglobina

GRAFICA NUMERO 2

CAMBIOS EN NIVELES DE HEMOGLOBINA EN NIÑOS CON NIVELES BASALES BAJOS MENOR \bar{X} - 1 DE) Y ALTOS (MAYOR \bar{X} - 1 DE).



+ estadísticamente significativo en relación al grupo control
 Δ delta

Podemos apreciar en la figura 2 que en los niños con niveles basales bajos, la elevación ocurrida en hemoglobina en el grupo II fue en promedio de + 0.90 g/dl. En relación al grupo control, este cambio fue estadísticamente significativo (cuadro 10). Similarmente el cambio en el grupo con vitamina A más hierro (grupo III) fue de + 0.67 g/dl, el del grupo I (vitamina A) de + 0.50 g/dl y el del grupo control de + 0.21 g/dl. Con el criterio estadístico usado, las diferencias observadas en estos grupos en relación al grupo control no son estadísticamente diferentes. Tampoco hubo diferencia significativa entre el cambio observado en el grupo II (Fe) y el grupo III (vitamina A + Fe) (cuadro 10).

Con respecto a los niveles altos podemos observar en el mismo cuadro 10 que se encontró una diferencia significativa en el grupo I (vitamina A) en relación al grupo IV (control) que fue de menos 0.57 g/dl o sea que los valores altos de hemoglobina disminuyeron estadísticamente significativos al darles tratamiento al grupo con vitamina A. Se notó también una diferencia significativa entre el grupo I (vitamina A) con el grupo III (vitamina A y hierro) que fue de menos 0.57 lo que sugiere que la vitamina A no afecta el tratamiento con hierro.

CUADRO NUMERO 10
ANALISIS DE CONTRASTES DE LAS DIFERENCIAS ENCONTRADAS ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO

NIVELES BAJOS DE HEMOGLOBINA (MENOR $\bar{X}-1$ DE)

	LIMITE DE ⁺ ERROR	DIFERENCIA ⁺⁺ OBSERVADA	
CVASH (I) vs SVASH (IV)	0.63	0.29	N
SVACH (II) vs SVASH (IV)	0.62	0.69	menor 0.0
CVACH (III) vs SVASH (IV)	0.70	0.46	N
SVACH (II) vs CVACH (III)	0.67	0.23	N

NIVELES ALTOS DE HEMOGLOBINA (MAYOR $\bar{X}-1$ DE)

	LIMITE DE ⁺ ERROR	DIFERENCIA ⁺⁺ OBSERVADA	P
CVASH (I) vs SVASH (IV)	0.50	-0.57	menor 0.05
SVACH (II) vs SVASH (IV)	0.48	-0.09	NS
CVACH (III) vs SVASH (IV)	0.48	0.00	NS
CVASH (I) vs CVACH (III)	0.49	-0.57	menor 0.05
CVASH (I) vs SVACH (II)	0.40	-0.48	NS

+ diferencia mínima necesaria para significación estadística

++ diferencia observada entre tratamientos comparados

NS= no significativo

CVASH (I): con vitamina A y sin hierro

SVACH (II): sin vitamina A con hierro

CVACH (III): con vitamina A y con hierro

SVASH (IV): sin vitamina sin hierro

En el cuadro número once se presentan análisis estadísticos evaluando el efecto de cada tratamiento por separado. Podemos observar que usando un criterio bastante estricto como el de Shaffé (43), el tratamiento del grupo II (hierro) resultó ser estadísticamente diferente. Su límite de error fue de 0.60 g/dl y la diferencia encontrada fue 0.90 g/dl. El grupo I (vitamina A) y el grupo III (vitamina A y hierro) casi se acercaron a ser significativos lo cual no pasó con el grupo IV (control). Sin embargo, si tomamos un método más liberal como el análisis de contrastes con un valor de 1.96, el límite de error para cada grupo de tratamiento cambia así: grupo I 0.43, grupo II 0.60, grupo III 0.53, grupo IV 0.66. Con la diferencia encontrada por cada grupo, los cambios encontrados en los grupos I, II, y III se vuelven estadísticamente significativos.

CUADRO NUMERO 11

ANALISIS ESTADISTICO PARA EFECTOS SEPARADOS DE TRATAMIENTOS NIVELES BAJOS (MENOR DEL PROMEDIO MENOS UNA DESVIACION ESTANDAR)

TRATAMIENTO	LIMITE DE ERROR ⁺	DIFERENCIA ENCONTRADA ⁺⁺	P
GRUPO I (VIT. A)	0.62	0.50	NS
GRUPO II (FE.)	0.60	0.90	menor 0.05
GRUPO III (A+FE)	0.76	0.67	NS
GRUPO IV (CONTROL)	0.46	0.21	NS

+ T Shaffé $t = 2.82$

+ diferencia minima necesaria para significación estadística

++ diferencia encontrada entre el tratamiento

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al hacer una evaluación de la disponibilidad dietética del hogar temporal Elisa Martínez (cuadro uno y dos), se observó que los niños tienen en general un aporte adecuado de alimentos en relación a calorías, proteínas, hierro, vitamina A y vitamina C, que eran los parámetros evaluados para nuestro estudio. Estos datos se relacionaron bien con las mediciones de peso/talla que se evaluaron al inicio del estudio, donde se obtuvo que el 97% de los niños tienen una adecuación de peso/talla mayor al 90%.

Al iniciar el estudio se evaluó el estado nutricional de vitamina A (gráfica número uno, donde al tomar como límite de deficiencia de vitamina A menos de 20 microgramos/dl de retinol sérico (30) observamos que el 100% de los niños se encuentran con niveles considerados adecuados. Si se es un poco más estricto, y se toma como niveles bajos los menores de 30 microgramos/dl de retinol sérico según lo sugerido por Suberlich *et al* (54), tenemos que el 93.7% tiene niveles de retinol sérico aceptable o satisfactorio. Estos datos concuerdan con la evaluación dietética de vitamina A (cuadro número dos) en la que el consumo de vitamina es en general alto, principalmente en los niños de menor edad.

Con respecto al estado hematológico basal (cuadro número tres y cuatro), tomándose la hemoglobina como parámetro de evaluación de anemia (19, 10), pudimos ver el porcentaje de niños de 1-4 años con una alta probabilidad de ser anémicos ($< \bar{X} - 1 \frac{1}{2} DE$) fue de 32.4% y en los niños de 5-8 años de edad 14.3%.

Estos datos no concuerdan con la evaluación dietética donde se observó que la disponibilidad de alimentos es en general buena y el aporte de hierro y vitamina C en la mayoría de niños es mayor de 100% de adecuación. Esta observación es más evidente en los niños de menor edad en que la disponibilidad de alimentos fue

mayor y la prevalencia de niños con niveles bajos de hemoglobina fue también paradójicamente más alta. Esto sugiere que hay otros factores que influyen en la prevalencia anemia distintos del aporte dietético, como podría ser parásitos o infecciones (10 y 62).

Con respecto a la suplementación pudimos darnos cuenta que a los niños que se les administró vitamina A (cuadro número cinco), aumentaron sus niveles de retinol sérico a pesar de tener niveles normales en sangre. Estos resultados indican que si hubo una buena respuesta al tratamiento con vitamina A, a pesar de que sus niveles basales eran altos.

Ha sido también evidente que los análisis globales efectuados de los cambios en niveles de HB, HTC y VCM no ha permitido evaluar el verdadero impacto hematológico. Esto se ha debido a que la respuesta, como es sabido, está condicionada al nivel hematológico basal (cuadro 9) por otro lado es también evidente el fenómeno ya anteriormente descrito de "regresión al promedio" en que los niveles bajos tienden a subir y los altos a bajar (11). Esto definitivamente oscurece la interpretación de los resultados. Basado en lo anterior se decidió tomar los niveles de hemoglobina como parámetro modelo de respuesta hematológica y los niños fueron clasificados en base a su nivel basal de este parámetro (cuadro 9, 10 y 11 y figura 2).

Se encontró así una diferencia en ambas categorías, puesto que los niños con hemoglobina baja, tuvieron una respuesta de aumento en niveles de hemoglobina, así el grupo II tratado con hierro fue el grupo que mejor respondió, teniendo un aumento de 0.90 gr/dl de hemoglobina. El grupo I (vitamina A) y grupo III (vitamina A y hierro) también aumentaron sus niveles post-tratamiento de 0.50 gr/dl y 0.67 gr/dl, a diferencia del grupo control que aumentó solamente 0.21 gr/dl. Evaluando los resultados por análisis de contrastes y tratamientos por separado (cuadro número 10 y 11), solamente el grupo II (hierro)

tuvo una respuesta que fue significativa estadísticamente, el tratamiento del grupo I (vitamina A) y el grupo III (vitamina A y hierro) casi llegaron a ser significativos con el análisis de contrastes por tratamientos. Al usar un método estadístico más liberal ambos grupos llegaban a ser significativos. Por lo que se nota que si hubo una tendencia a efectos positivos en los grupos tratados con vitamina A. La falta de encontrar un efecto positivo claro y bien definido de vitamina A en el presente estudio, es debido probablemente a que los niños estudiados se encontraban con niveles basales normales altos de retinol. Monhanram y colaboradores (38), encontraron una respuesta satisfactoria hematológicamente solamente al empleo de vitamina A. Siendo la diferencia que la población de niños con quien ellos trabajaron tenía niveles de retinol sérico bajos.

Con respecto al grupo II (hierro) si respondió satisfactoriamente como era de esperarse. Ahora en el grupo III (vitamina A y hierro) respondió positivamente pero, no lo suficiente para llegar a ser significativo. Este resultado no es claro, pero de ninguna manera indica que la vitamina A interfiere con la utilización del hierro, pues no se encontró diferencia significativa entre la respuesta del grupo II y III (figura 2, cuadro 10); similarmente, el grupo control que fue tratado posteriormente con vitamina A y hierro tuvo un aumento en sus niveles de hemoglobina de 1.3 gr/dl en promedio para los niños con niveles basales de hemoglobina ($\leq \bar{X}-1$ DE), siendo mayor que el grupo II y III.

La categoría de niños con hemoglobina mayor del promedio menos una desviación estandar, tuvieron una respuesta negativa en los cuatro grupos de tratamientos, lo que quiere decir que a pesar de estar recibiendo vitamina A y hierro sus niveles de hemoglobina bajaron. Podría pensarse que la vitamina A disminuye los niveles de hemoglobina al estar estos altos, pero no se comprueba por que el grupo II solamente tratado con hierro también disminuyó sus niveles de hemoglobina, fenómeno que se atribuye a lo que en estadística se llama regresión al promedio. Con respecto al grupo I (cuadro número nue-

ve y gráfica número dos) tratado con vitamina A sus niveles de hemoglobina bajaron al punto de llegar a ser significativos estadísticamente. Este fenómeno podría hacer pensar que la vitamina A actúa como regulador en niveles de hemoglobina y no que afecta el estado hematológico ya que esta disminución fue menor de 1.0 g/dl.

Es importante hacer notar que aún el grupo tratado con hierro, a pesar que experimentó una diferencia promedio significativa, esta respuesta a nivel individual fue pobre y en algunos casos de dudosa relevancia biológica. Esto sugiere que en los niños estudiados, además de factores nutricionales, existen otros factores, posiblemente ambientales (parasitismo, infecciones etc.) que no permiten la debida utilización de los nutrientes.

CONCLUSIONES

- 1- La disponibilidad dietética del Hogar Temporal Elisa Martínez es en general buena, aunque su distribución no es equitativa, siendo mayor para los niños de menor edad con una tendencia a disminuir según la edad se presenta.
- 2- Se encontró que el estado nutricional de vitamina A de los niños es adecuado. El 100% de ellos tenían valores séricos de retinol superiores a 20 mcg/dl.
- 3- Las edades más afectadas por el problema de anemia fue entre 1 y 4 años.
- 4- El tratamiento con vitamina A no elevó significativamente los niveles hematológicos de los niños. Esto se debió probablemente a que su estado nutricional original de vitamina A fue adecuado.
- 5- El tratamiento con hierro, mejoró significativamente la hemoglobina en niños con hemoglobina basal menor del promedio menos una desviación estándar en forma significativa. Esta respuesta sin embargo, fue pobre indicando la influencia de otros factores que no fueron estudiados en el presente estudio.
- 6- No se encontró diferencia significativa cuanto a respuesta hematológica entre tratar sólo con hierro o con hierro más vitamina A. Este resultado está condicionado a que los niños estudiados tenían un estado nutricional de vitamina A, adecuado.

RECOMENDACIONES

- Que esta tesis sirva de referencia para efectuar estudios en poblaciones que sufren de hipovitaminosis A y anemia. La influencia de otros factores como infecciones y parasitismo intestinal debe también controlarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Amine, E.K. et al. Comparative hematology during deficiencies of iron and vitamin A in the rats. J Nutr 1970 Mar; 100(3):1033-1040
- 2- Arroyave, G. y F. Calcaño. Descenso de los niveles séricos de retinol y su proteína de enlace (RBP) durante las infecciones. Arch Latin Nutr 1979 Jun; 29(2):233-260
- 3- Arroyave, G. et al. Evaluación del programa nacional de fortificación de azúcar con vitamina A. Washington, OPS, 1979. 84p. (Publicación científica OPS No. 364)
- 4- Paver, S.J. and E.H. DeMaeyer. Nutritional anemia: its understanding and control with Special reference to the work of the World Health Organization. Am J Clin Nutr 1979 Feb; 32(2):368-417
- 5- Neeson, P.R. y W. McDermott. Tratado de medicina interna de Cecil Loeb. 14.ed. México, Interamericana, 1977. t.2 (años 1696-1705) y (1629-1670)
- 6- Chessey, O.A. et al. The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum. J Biol Chem 1946 Mar; 166(3):177-188
- 7- Bothwell, T.H. et al. Iron deficiency in infancy and childhood; a report of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Washington, 1979. 30p.
- 8- Cook, J.D. and E.R. Conner. Food iron absorption in human subject. Comparison of the effect of animal proteins on iron absorption. Am J Clin Nutr 1976 June; 28(6):858-857
- 9- Cook, J.D. and G.A. Finch. Assessing iron status of a population. Am J Clin Nutr 1979 Oct; 32(10):2115-2119
- 10- DeLima, P.R. et al. Diagnosis of iron deficiency: the limitation of laboratory tests in predicting response to iron treatment in 1-year old infants. J Pediatr 1981 Sep; 99(3):376-381
- 11- Davies, G.W. The effect of reversion to the mean in epidemiologic and clinical studies. Am J Epidemiol 1976 Nov; 104(5):493-498
- 12- Davies, G.W. et al. Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. Am J Physiol 1975 Feb; 228(2):E-418-427

13- Elwood, P.C. et al. Absorption of iron from bread. Am J Clin Nutr 1968 Oct; 21(10):1162-1169

14- Enriquecimiento con vitamina A de los alimentos donados. Boletín del Grupo Asesor de Proteínas (New York) 1976 dic; 6(4):1-7

15- Finch, C.A. and H. Huebers. Perspectives in iron metabolism. Law Med J Med 1982 Jun 24; 306(22):1520-1528

16- Flores, I. et al. Recomendaciones dietéticas nutricionales de Centro América y Panamá. Guatemala, IICA, 1961. 132p.

17- Goodman, D.S. Vitamin A and retinoids: recent advances. Scientific Proceedings 1979 Oct; 38(11):2501-2503

18- Graef, J.W. and T.E. Caro. Manual of pediatric therapeutics. 2nd ed. Boston, Little Brown, 1980. 590p. (no. 421-422)

19- Greider, P.F. et al. Hemoglobins and hematoxites: are they equally sensitive in detecting anemia? Am J Clin Nutr 1981 Jun; 32(1):61-64

20- Hallberg, L. et al. Iron absorption from southeast Asian diets. Am J Clin Nutr 1974 Aug; 27(8):828-836

21- Hodges, R.E. et al. Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr 1978 May; 30(5):421-422

22- Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. Oficina de Investigaciones Internacionales de Salud (Estados Unidos). Ministerio de Salud de los seis países miembros. Evaluación nutricional de la población centroamericana y Panamá. Panamá, 1969. 176p. (IICA/P-25)

23- Institute of nutrition of Central America and the Caribbean. Inter-governmental committee on nutrition for mutual development. Nutritional evaluation of the population of Central America and Panama. Washington, 1970. 165p.

24- Isselbacher, K.J. Harrison's principles of internal medicine. 10th ed. New York; McGraw-Hill, 1980. 2073p. (no. 421-422)

25- Kirk, R.R. Experimental design procedures for the behavioral sciences. California, Brooks/Cole, 1968. 377p. (no. 241-245)

26- Lee, W. and P.M. Cleveland. Quantitative determination of elemental, ferrous, ferric, soluble and complexed iron foods. J Food Sci 1978 Mar; 44(3):549-554

Edgardo

- 41- National Center for Health Statistics. Growth curves for children birth-18 years United States. Washington, 1977. 74p.
- 42- Nelson, E.W. et al. Tratado de pediatria. 7.ed. Mexico, Salvat, 1980. t.1 (pp. 193-195)
- 43- Peter, J. and W. Wasserman. Applied linear statistical models. Georctown, Irwin Dorsey, 1974. 842p. (pp. 591-597)
- 44- Organización de las Naciones Unidas para alimentación y agricultura. Necesidades de ácido ascórbico, hierro, vitamina B, vitamina B12 y folato. Informe de un grupo mixto FAO/OMS de expertos. Roma, 1971. 94p. (Serie de informes técnicos O/S 10 452)
- 45- Organización Mundial de la Salud. Lucha contra las enfermedades nutricionales especialmente contra la carencia de hierro. Informe de una reunión mixta WHO/OIFM/O/S. Ginebra, 1975. 67p. (Serie de informes técnicos no 580)
- 46- Organización Mundial de la Salud. Carencia de vitamina A y xerofalpia. Informe de una reunión conjunta O/S/WHO (Estados Unidos). Ginebra, 1976. 96p. (Serie de informes técnicos no 590)
- 47- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades nutricionales. Ginebra, 1968. 35p. (Serie de informes técnicos no 705)
- 48- Organización Mundial de la Salud. Medición del efecto nutricional de programas de suplementación alimentaria a grupos vulnerables. Ginebra, 1980. 107p. (WHO/WHO 75.1)
- 49- Organización Mundial de la Salud. Necesidades de vitamina C, tiamina, riboflavina y nicotina. Informe de un grupo mixto WHO/O/S. Ginebra, 1967. 95p. (Serie de informes técnicos no 362)
- 50- Oski, F.A. et al. The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants. J Pediatr 1978 Jan; 92(1): 21-25
- 51- Oski, F.A. et al. Designation of anemia of a functional basis. J Pediatr 1973 Aug; 83(2):353-354
- 52- Sampson, S. Introducción a la hematología. Barcelona, Salvat, 1974. 412 (pp. 6-20)
- 53- Roberts, V.L. Manual of clinical problems in pediatrics. Boston, Little Brown, 1979. 482p. (pp. 430-441)

Chiquero

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

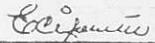
DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:


Dr. Luis Antonio Mejía
ASESOR.

SATISFECHO:


Dr. Elfrid Cifuentes
REVISOR.

Dr. Elfrid Cifuentes M.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 1528

APROBADO:

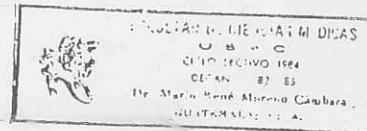


DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:


Dr. Mario René Moreno Cambata
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 8 de noviembre de 1984



Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 4º).