

201  
INDEXED

## TEMAS DE ACTUALIDAD

---

### Informe de Bellagio: deficiencia de vitamina A y mortalidad en la niñez<sup>1</sup>

El Informe del UNICEF de 1986 titulado *State of the World's Children* (1) llamó la atención a observaciones recientes que sugerían que la mejora del estado nutricional respecto a la vitamina A podría ofrecer notables posibilidades para reducir la mortalidad en la niñez. En el informe de 1990 de la Comisión sobre Investigaciones en Salud para el Desarrollo (2) se subrayó la confirmación creciente del impacto potencial de la deficiencia de la vitamina A en la salud y supervivencia de los niños y se sostuvo que "si esos resultados se confirman, las consecuencias estratégicas serán sorprendentes...".

En vista de los recientes llamamientos en favor del control o eliminación de la deficiencia de vitamina A en escala mundial expresados en la Cumbre Mundial en Favor de la Infancia (3) y en la Declaración de Bellagio (4) [emanada de una reunión internacional sobre el hambre celebrada en Bellagio, Italia, en 1989],<sup>2</sup> así como de los numerosos datos científicos publicados, se convocó a científicos, funcionarios de salud y encargados de la formulación de políticas, interesados en el tema, a una reunión que tuvo lugar del 3 al 7 de febrero de 1992 en el Centro Rockefeller de Estudios y Conferencias, en Bellagio, Italia. El propósito de la reunión fue examinar la función nutricional de la vitamina A en la salud de los niños de los países en desarrollo; llegar a conclusiones claras y apropiadas cuando se justificara, y considerar el significado de estas conclusiones en términos de políticas que pudieran servir de orientación a los directores de programas y a quienes toman decisiones.

El grupo examinó los trabajos publicados sobre bioquímica y biología molecular de la vitamina A, su función en la diferenciación celular y en la inmunidad, modelos animales e informes de casos clínicos de deficiencia de vitamina A, epidemiología de dicha deficiencia en poblaciones humanas y el medio ambiente en que se produce, investigaciones de campo de observación prospectiva, estudios de tratamientos en hospitales y ensayos controlados de profilaxis en las comunidades.

La reunión contó con el apoyo de la Fundación Charles E. Dana, fue organizada por Helen Keller International y presidida por el Profesor Abraham Horwitz.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Basado en "Bellagio Brief: Vitamin A Deficiency & Childhood Mortality", documento publicado por Helen Keller International (Nueva York, marzo de 1992). La versión en inglés se publica en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 1993, Vol. 27, No. 2, con el título citado.

<sup>2</sup> En este sentido, cabe notar que la Organización Panamericana de la Salud ha formulado un plan de acción para la eliminación de la deficiencia de vitamina A de las Américas (Documento CD36/15), el cual fue ratificado por los Gobiernos Miembros durante la XXXVI Reunión del Consejo Directivo en septiembre de 1992.

<sup>3</sup> Director Emérito de la OPS.

## CONCLUSIONES

- La vitamina A es esencial para la salud normal y la supervivencia.
- La deficiencia de vitamina A aumenta la mortalidad en el grupo de niños de 6 meses a 6 años de edad; al mejorar el estado nutricional de los niños deficientes en vitamina A, se acrecientan significativamente sus posibilidades de supervivencia.
- La deficiencia de vitamina A aumenta la gravedad, las complicaciones y el riesgo de muerte por sarampión. La mejora del estado nutricional respecto a la vitamina A, antes del comienzo del sarampión (profilaxis) o después de iniciarse la enfermedad (tratamiento), reduce notablemente la gravedad de las complicaciones y la mortalidad asociada.
- La deficiencia de vitamina A aumenta la morbilidad en la niñez, en especial la gravedad de las infecciones (por ejemplo, diarrea, neumonía). La mejora del estado nutricional respecto a la vitamina A reduce la gravedad de los episodios infecciosos.
- La vitamina A es esencial para la visión y la función ocular normales. Su deficiencia produce ceguera nocturna y otras manifestaciones de xeroftalmía, como la destrucción de la córnea (queratomalacia) y la ceguera.
- Se produce un aumento de la morbilidad y la mortalidad aun con grados de deficiencia de vitamina A menos graves y crónicos que los que causan la ceguera nocturna y la xeroftalmía. *En consecuencia, para los fines de la salud pública, la definición de deficiencia de vitamina A debe ser revisada de manera que incluya los grados más benignos.*
- Decenas de millones de los niños del mundo son deficientes en vitamina A; todos los años, un millón o más mueren o quedan ciegos innecesariamente.
- La mejora de la ingesta de vitamina A en niños deficientes y el tratamiento de todos los casos de sarampión con vitamina A, aun en poblaciones en las que la xeroftalmía es poco frecuente, pueden reducir sustancialmente las enfermedades y la mortalidad en la niñez.
- El incremento de la ingesta de vitamina A de los niños deficientes en este nutriente, mediante regímenes dietéticos o suplementos de vitamina A, es un componente importante de una estrategia integral de supervivencia infantil.

## FUNDAMENTOS

Hay pruebas abrumadoras de que la deficiencia de vitamina A aumenta la morbilidad y la mortalidad en la niñez, lo que puede prevenirse mejorando ese estado nutricional.

Desde 1913, cuando se descubrió la vitamina A (5, 6), ha quedado demostrado que la deficiencia progresiva de este nutriente en los animales produce anomalías histológicas y funcionales en las células de todo el organismo (7), alteraciones en la función inmunitaria (8-12), consunción (1, 2, 13, 14), infección grave (15, 16), muerte (17, 18) y, en los animales que sobreviven, ceguera (16, 17). Cuanto más grave es la deficiencia de vitamina A, más frecuentes y graves son las consecuencias.

Durante más de 60 años los médicos han señalado estos mismos cambios histológicos (19), tasas de infección más elevadas (19-21) y mayor gravedad del

sarampión (22) en los niños con deficiencia de vitamina A; todas anomalías susceptibles de ser curadas o prevenidas con vitamina A. En tres ensayos aleatorios de tratamientos controlados efectuados en hospitales (uno en Londres en 1930 (22) y dos en África en el último decenio (23, 24), la tasa de mortalidad de los niños que recibieron vitamina A fue menos de la mitad de la correspondiente a los que recibieron el tratamiento convencional. En los estudios realizados en África sobre la mortalidad del sarampión (23, 24) y otro ensayo reciente también realizado en África sobre la morbilidad del sarampión (25), se examinaron la incidencia y gravedad de las complicaciones de esa enfermedad. En todos ellos se comprobó que tanto la incidencia como la gravedad de esas complicaciones eran menores en los niños a quienes se administraba vitamina A. Los estudios de observación efectuados en comunidades (26-28) y los ensayos de intervenciones, en especial uno sobre morbilidad recientemente concluido en Ghana (29), indican que un mejor estado nutricional de vitamina A reduce también el riesgo de otras infecciones graves, especialmente de diarrea y neumonía.

En un estudio de observación que se llevó a cabo en 1983 en comunidades de Indonesia, se examinó a 4 000 preescolares siete veces en el curso de un año y medio. En igualdad de circunstancias, se observó una estrecha relación dosis-respuesta, estadísticamente significativa, entre la gravedad de la deficiencia de vitamina A y el riesgo de episodios infecciosos (26) y muerte (30). La observación de que la presencia y gravedad de la deficiencia de vitamina A tenían una relación directa con la mortalidad hizo pensar en la posibilidad de reducir la mortalidad del grupo de 6 meses a 6 años mejorando el estado nutricional de vitamina A en las comunidades donde prevalece esta deficiencia.

Durante el último decenio se han llevado a cabo en distintas comunidades una serie de ensayos de profilaxis controlados con objeto de verificar la posible reducción de la mortalidad. En cada ensayo se comparó la mortalidad de un grupo de niños seleccionados aleatoriamente para recibir suplementos de vitamina A con la de los niños de un grupo control. Los resultados de seis de esos ensayos (dos en Indonesia (31, 32), dos en la India (33, 34) y dos en Nepal (35, 36) ya se han publicado. En todos ellos, la mortalidad fue menor en el grupo que recibió vitamina A. Al examinarse mediante métodos metanalíticos los resultados agregados de los seis ensayos, en los que se incluyeron aproximadamente 100 000 niños y ocurrieron 1 000 muertes, se comprobó que, en promedio, los programas de suplemento de vitamina A pueden reducir la mortalidad de la niñez en 34%. La magnitud del impacto observada en cada uno de los seis ensayos fue consistente con la reducción global del 34% (heterogeneidad,  $P \geq 0,32$ ). La probabilidad de que los programas de suplemento de vitamina A reduzcan la mortalidad de la niñez fue altamente significativa ( $P < 10^{-9}$ ). La coherencia de estos resultados es especialmente convincente, dadas las variaciones en la mortalidad subyacente y otros indicadores de salud de las poblaciones estudiadas, así como las diferencias en el diseño y la conducción de los estudios.

La mortalidad por causa específica se examinó en tres de los ensayos de intervención que comprendieron toda la comunidad (33, 35, 36). En los tres se observaron reducciones sorprendentes en las muertes asociadas con la diarrea (la causa principal de muerte en los niños de más de 5 meses) y el sarampión.

Estos mismos ensayos de intervención y por lo menos dos otros, cuyo objetivo era determinar el impacto de la xeroftalmía (37, 38), confirman que la mejora del estado nutricional de la vitamina A en niños deficientes previene hasta las formas más graves de la xeroftalmía, incluso la queratomalacia y la ceguera.

La biología molecular moderna ha comenzado a desentrañar los mecanismos mediante los cuales la vitamina A ejerce sus efectos poderosos y penetrantes. Se sabe ahora que la vitamina A afecta directamente la expresión de por lo menos 300 genes diferentes —número que probablemente se incremente— los que, a su vez, afectan la diferenciación celular, la integridad de las estructuras epiteliales y la función inmunitaria. Aunque todavía no se conocen en todo detalle los mecanismos precisos por los cuales la vitamina A manifiesta su impacto, la verosimilitud biológica de esos efectos está bien establecida.

La coherencia de los modelos animales con los informes clínicos, los resultados de estudios de observación, los ensayos de prevención y tratamiento hospitalario efectuados en comunidades, al igual que su verosimilitud biológica apoyan el carácter generalizable de los resultados clínicos. En vista del peso de las pruebas existentes, no parecería justificado efectuar nuevos ensayos en los que se deje de administrar vitamina A a niños deficientes de 6 meses de edad en adelante.

La reducción de la mortalidad de los niños que se logra mediante la mejora profiláctica del estado nutricional de toda la comunidad con respecto a la vitamina A y el tratamiento de los casos de sarampión con esta vitamina, es comparable en importancia al impacto de la más efectiva de las estrategias de supervivencia infantil. Entre los métodos que se pueden usar solos o combinados para mejorar el estado nutricional de vitamina A se incluyen la distribución periódica de cápsulas de dosis grandes apropiadas para cada edad, la fortificación de alimentos de consumo general y el aumento de la ingesta de alimentos ricos en vitamina A. El costo de una dosis grande de vitamina A comprada al UNICEF y entregada en cualquier país es de solo US\$ 0,02 a US\$ 0,04. En un estudio de intervención efectuado en Nepal (36), donde la mortalidad subyacente era alta, el costo de cada muerte evitada fue de solo US\$ 11. Los costos relacionados con la mejora del estado nutricional de la vitamina A serán mínimos cuando se integren dichos programas, según convenga, con otras estrategias de supervivencia infantil, los intentos de controlar otras deficiencias de micronutrientes pertinentes y como parte de las actividades existentes de salud de la comunidad.

La reducción de la mortalidad en los ensayos con vitamina A, tanto en las comunidades como en los hospitales, se produjo en gran medida en niños con deficiencia preexistente solo marginal. En la mayor parte de los ensayos, los niños estudiados no tenían xeroftalmía, ya que los que padecían enfermedades oculares se excluían al inicio del estudio. En otros, solo en escasísimos casos, si en alguno, se encontró xeroftalmía en la población. Es imperativo, en consecuencia, que los programas para mejorar el estado nutricional de vitamina A se concentren en poblaciones que pudieran tener deficiencias leves o marginales.

## **PARTICIPANTES**

**Dr. Warren Berggren**, Director de Atención Primaria, Save the Children; **Dr. Frank Chytil**, Profesor de Bioquímica, Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt; **Dr. Frances Davidson**, Comité Directivo, Grupo Consultivo Internacional sobre la Vitamina A; Director del Proyecto de Vitamina A, Oficina de Nutrición, Agencia para el Desarrollo Internacional; **Dr. Nils M.P. Daulaire**, Director, Intercept; **Dr. Tara Gopaldas**, Profesor y Decano, Departamento de Alimentación y Nutrición, Universidad de Baroda, India; **Dr. Abraham Horwitz**, Presidente, ACC/SCN; Comité Directivo, Grupo Consultivo Internacional sobre la Vitamina A; Director Emérito, OPS/OMS; **Dr. Gregory D. Hussey**, Jefe, Unidad de Infecciones Pediá-

tricas, Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Hospital de Somerset; **Dr. Festo P. Kavishe**, Director, Centro de Alimentación y Nutrición de Tanzania; **Dra. Betty Kirkwood**, Jefe, Salud Maternoinfantil, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres; **Dr. Robert S. Lawrence**, Director, División de Ciencias de la Salud, Fundación Rockefeller; **Dra. Ellen Messer**, Profesora Asociada (Investigación), Programa Mundial contra el Hambre; Alan Shawn Feinstein, Universidad Brown; **Dr. Robert Northrup**, Director, Atención Primaria y Servicios de Salud, Instituto Internacional de la Salud, Universidad Brown; **Mr. John M. Palmer**, Director, Helen Keller International; **Dr. John Rode**, Asesor Principal, UNICEF; **Dra. A. Catherine Ross**, Profesora de Fisiología y Bioquímica, Colegio Médico de Pensilvania; **Mr. Richard M. Seifman**, Director, Oficina de Nutrición, Agencia para el Desarrollo Internacional; **Dr. Alfred Sommer**, Comité Directivo, Grupo Consultivo Internacional sobre la Vitamina A; Profesor y Decano, Facultad de Higiene y Salud Pública, Universidad Johns Hopkins; **Dr. Ignatius Tarwotjo**, Centro de Investigaciones en Nutrición, Bogor, Indonesia; **Dr. James A. Tonascia**, Profesor de Bioestadística y Codirector, Centro de Ensayos Clínicos, Universidad Johns Hopkins; **Dr. Frederick L. Trowbridge**, Director, División de Nutrición, Centros para el Control de Enfermedades; **Dr. Keith P. West, Jr.**, Profesor Asociado, Oftalmología y Salud Internacional, Universidad Johns Hopkins.

## REFERENCIAS

1. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. *Estado mundial de la infancia*. Nueva York: Oxford University Press; 1986.
2. Commission on Health Research for Development. *Essential link to equity in development*. New York: Oxford University Press; 1990.
3. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. *Estado mundial de la infancia*. Nueva York: Oxford University Press; 1991.
4. World Hunger Program. *Overcoming hunger in the 1990s: the Bellagio Declaration*. Providence, Rhode Island: Brown University; 1989.
5. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biochem* 1913;15:167-175.
6. Osborne TB, Mendel LB. The influence of butter-fat on growth. *J Biol Chem* 1913;16:423-437.
7. Wolbach B, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *J Exp Med* 1925;42:753-777.
8. Bang BG, Foard MA, Bang FB. The effect of vitamin A deficiency and Newcastle disease on lymphoid cell systems in chickens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;143:1140-1146.
9. Nauss KM, Phua C, Ambrogio L, Newberne PM. Immunological changes during progressive stages of vitamin A deficiency in the rat. *J Nutr* 1985;115:90-118.
10. Chandra RK, Au B. Single nutrient deficiency and cell mediate immune responses III. *Nutr Res* 1981;1:181-185.
11. Smith SM, Levy NS, Hayes CE. Impaired immunity in vitamin A deficient mice. *J Nutr* 1987;117:857-865.
12. Pasatiempo AMG, Bowman TA, Taylor CE, Ross AC. Vitamin A depletion and repletion: effects on antibody response to the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*, type III (SSS-III). *Am J Clin Nutr* 1989;49:501-510.
13. Mayer J, Krehl WA. Influence of vitamin A deficiency on the gross efficiency of growth of rats. *Yale J Biol Med* 1948;20:403-405.
14. Anzano MA, Lam AJ, Olson JA. Growth, appetite, sequence of pathological signs and survival following induction of rapid, synchronous vitamin A deficiency in the rat. *J Nutr* 1979;109:1419-1431.

15. Green HN, Melanby E. Vitamin A as an anti-infective agent. *Br Med J* 1928;2:691–696.
16. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. Geneva: World Health Organization; 1968.
17. Stephenson M, Clark AB. A contribution to the study of keratomalacia among rats. *Biochem J* 1920;14:502–521.
18. Bieri JG, McDaniel EG, Rogers WE Jr. Survival of germfree rats without vitamin A. *Science* 1969;163:574–575.
19. Blackfan KD, Wolbach SB. Vitamin A deficiency in infants: a clinical and pathological study. *J Pediatr* 1933;3:679–706.
20. Bloch CE. Clinical investigation of xerophthalmia and dystrophy in infants and young children (Xerophthalmia et dystrophia alipogenitica). *J Hygiene (Cambridge)* 1921;283–301.
21. Clausen SW. Nutrition and infection. *JAMA* 1935;104:793–798.
22. Ellison JB. Intensive vitamin A therapy in measles. *Br Med J* 1932;2:708–711.
23. Barclay AJG, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplementation and mortality related to measles: a randomized clinical trial. *Br Med J* 1987;294:294–296.
24. Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990;323:160–164.
25. Coutsooudis A, Broughton M, Coovadia HM. Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African children: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 1991;54:890–895.
26. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1090–1095.
27. Milton RC, Reddy V, Naidu AN. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity: an Indian experience. *Am J Clin Nutr* 1987;46:827–829.
28. Bloem MW, et al. Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract diseases and diarrhea in preschool and school children in northeastern Thailand. *Am J Epidemiol* 1990;131:332–339.
29. Arthur P, et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood morbidity in northern Ghana [carta]. *Lancet* 1992;339:361–362.
30. Sommer A, Tarwotjo I, Hussaini G, Susanto D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. *Lancet* 1983;2:585–588.
31. Sommer A, et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: a randomized, controlled community trial. *Lancet* 1986;1:1169–1173.
32. Muhilal, Permeisih D, Idjiradinata Y, Muherdiyantiningsih, Karyadi D. Vitamin A-fortified monosodium glutamate and health, growth, and survival of children. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1271–1276.
33. Rahmathullah L, et al. Reduced mortality among children in Southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N Engl J Med* 1990;323:929–935.
34. Vijayaraghavan K, Radhaiah G, Prakasam BS, Sarma SVR, Reddy V. Effect of massive dose of vitamin A on morbidity and mortality in Indian children. *Lancet* 1990;336:1342–1345.
35. West KP Jr, et al. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality: a randomized, double-masked community trial in Nepal. *Lancet* 1991;338:67–71.
36. Daulaire NMP, Starbuck ES, Houston RM, Church MS, Stukel TA, Pandey MR. Childhood mortality after a high dose of vitamin A in a high risk population. *Br Med J* 1992;304:207–210.
37. Djunaedi E, Sommer A, Pandji A, Kusdiono, Taylor HR. Impact of vitamin A supplementation on xerophthalmia: a randomized controlled community trial. *Arch Ophthalmol* 1988;106:218–222.
38. Vijayaraghavan K, Rameshwar Sarma KV, Rao NP, Reddy V. Impact of massive doses of vitamin A on incidence of nutritional blindness. *Lancet* 1984;2:149–151. □