

Deficiencia de vitamina A en niños con fibrosis quística

Vitamin A deficiency in children with cystic fibrosis

MSc. Reyna Portuondo Leyva,^I Dra. C. Consuelo Macías Matos,^{II}
Dra. C. Gladys Abreu Suárez,^I MSc. Gladys Fuentes Fernández,^I
MSc. José Antonio González Valdés^I

^IHospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{II}Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la carencia subclínica de vitamina A es frecuente en niños y adolescentes con fibrosis quística, y tiene un origen multifactorial; contribuye al deterioro pulmonar y ensombrece el pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: caracterizar el estado de esta vitamina en niños y adolescentes fibroquísticos y su relación con el estado nutricional y algunas variables clínicas.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, transversal (año 2014), de los 11 pacientes menores de 18 años atendidos en consulta multidisciplinaria del Hospital Pediátrico Centro Habana, que recibían suplementos diarios de vitamina A, como parte de la recomendación dietética y que se encontraban estables de su enfermedad, sin síntomas carenciales. Se evaluó el nivel de retinol sérico por cromatografía de alta resolución y se consideraron valores normales, según la OMS, entre 30 y 79 µg/dL, marginales entre 20 y < 30 µg/dL y deficiencia subclínica entre 10 y < 20 µg/dL. El estado nutricional se evaluó según percentil de índice de masa corporal, correspondiente a la población cubana según edad decimal y sexo. Se clasificó, además, a los enfermos, según mutación reportada, presencia de insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar típica, de acuerdo con registros clínicos.

Resultados: en la muestra predominó la mutación del 508F (2 homocigotos y 6 heterocigotos) y la enfermedad típica con insuficiencia pancreática (10 de 11). En 7 niños (63,6 %) se detectaron niveles bajos de vitamina A (4 marginales y 3 deficientes), con predominio en niños con bajo peso (80 vs. 50 % en los eutróficos), preescolares (2 de 2) y adolescentes (3 de 5).

Conclusiones: es importante el monitoreo de esta vitamina en el seguimiento de los enfermos de fibrosis quística.

Palabras clave: fibrosis quística, vitamina A, desnutrición, niños.

ABSTRACT

Introduction: subclinical Vitamin A deficiency is common in children and adolescents with cystic fibrosis of multifactorial origin; it influences the pulmonary deterioration and casts a shadow over the disease prognosis.

Objective: to characterize the state of this vitamin in children and adolescents with cystic fibrosis and its association with the nutritional status and with some clinical variables.

Methods: a cross-sectional and descriptive study was conducted in younger than 18 years-old children. They were seen at the multidisciplinary service of Centro Habana pediatric hospital, and received daily Vitamin A supplements as part of dietary recommendations; they were stable with no symptoms of shortage at the time of study. A high resolution chromatography evaluated the level of serum retinol, whose values, according to WHO standards, were considered normal when yielding 30-79 µg/dL, marginal from 20 to less than 30 µg/dL and subclinical deficiency ranging from 10 to lower than 20 µg/dL. The nutritional status was measured as body mass index percentiles of the Cuban population by decimal age and sex. Additionally, the patients were classified on the basis of reported mutation, pancreatic deficiency and typical pulmonary disease pursuant to the medical histories.

Results: in the sample, the 508F mutation (2 homozygotic and 6 heterozygotic) and typical disease with pancreatic disease (10) prevailed. Seven children (63.2 %) had low Vitamin A levels (4 marginal and 3 deficient), being low weighed children (80 vs. 50 % in the eutrophic ones), preschool children (2 out of 2) and adolescents (3 out of 5) predominant.

Conclusions: it is important to monitor Vitamin A in the follow-up of patients with cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, Vitamin A, malnourishment, children.

INTRODUCCIÓN

Poco tiempo después de que *Dorothy Andersen* describiese la fibrosis quística (FQ) como una entidad clínica, la propia autora, en 1939, reporta deficiencia de vitamina A en 10 de 49 pacientes, y recomienda su suplementación oral.¹

Esta vitamina es un compuesto esencial para la diferenciación y proliferación de las células epiteliales, así como para el mantenimiento de las células productoras de mucus.^{1,2} La deficiencia leve o subclínica de vitamina A conduce a pérdida del epitelio ciliado e incremento de células caliciformes productoras de mucus, lo que afecta el mecanismo de depuración mucociliar y favorece la adherencia bacteriana y la colonización.¹

La vitamina A forma parte, además, de las defensas antioxidantes del pulmón;^{3,4} ayuda a contrarrestar la excesiva producción de radicales libres, como parte de la inflamación crónica en los enfermos de FQ.^{3,5,6} Tiene también una función muy importante en la respuesta inmunológica,^{1,2,4} ya que actúa incrementando la producción de linfocitos T, aumenta el número y activación de las células *natural killer* (NK), de la interleucina 12 y mejora la respuesta fagocítica¹ y de anticuerpos.²

La deficiencia de vitamina A en la FQ tiene un origen multifactorial,^{7,8} ya que, además de la mala absorción de las grasas y vitaminas liposolubles debido a la insuficiencia pancreática (IP),⁶ en estos pacientes existe generalmente anorexia, secundaria a las infecciones frecuentes y el fenómeno inflamatorio crónico.⁹⁻¹¹ Es frecuente, además, que en su alimentación reciban un pobre aporte de carotenoides naturales,^{11,12} que son biológicamente activos como provitamina A.² Las etapas de rápido crecimiento,² así como la exacerbación de la infección respiratoria crónica, incrementan el consumo —y también favorecen— la carencia de esta vitamina.^{3,7,13} En pacientes sin esteatorrea se describe también esta deficiencia,¹⁴ lo que sugiere otros mecanismos, como el disturbio en la movilización de vitamina almacenada en el hígado,³ en los cuales también intervienen los niveles de zinc,⁷ entre otros factores.

Aunque se han descrito deficiencias clínicas,^{1,13} la mayoría de los estados carenciales de vitamina A en estos enfermos son subclínicos, pero contribuyen a la progresión de la enfermedad, al daño pulmonar y a una menor función respiratoria, y así acortan la supervivencia.³ Es por esto que se recomienda el consumo de alimentos ricos en carotenoides,^{2,11} monitorear los niveles de esta y otras vitaminas liposolubles,^{6,15} además de recomendar suplementos según el estado de sus niveles.^{6,16-20}

Teniendo en cuenta la importancia del estado nutricional en general y del déficit vitamínico en el pronóstico de estos enfermos, es que nos hemos motivado a realizar el presente estudio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, durante el año 2014, de los 11 pacientes menores de 18 años, afectados de FQ, atendidos en consulta multidisciplinaria del Hospital Pediátrico Centro Habana, que recibían suplementos diarios de vitamina A como parte de la recomendación dietética, y que se encontraban estables de su enfermedad, sin síntomas carenciales. Se evaluó el nivel de retinol sérico por cromatografía de alta resolución (HPLC) en el Laboratorio de Vitaminas Liposolubles del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, en La Habana. Se consideraron valores normales, según la OMS (2009), entre 30 y 79 µg/dL, valores marginales entre 20 y < 30 µg/dL, y deficiencia subclínica entre 10 y < 20 µg/dL. Valores entre 0 y < 10 se acompañan de manifestaciones clínicas.

El estado nutricional se evaluó mediante fórmula peso/talla², según percentil de índice de masa corporal (IMC), correspondiente a la población cubana, según edad decimal y sexo. Se consideraron normales los valores de IMC ubicados entre 10 y 90 percentil, y desnutridos por debajo del 10 percentil.

Se clasificó, además, a los enfermos, según presencia de IP y enfermedad pulmonar típica, de acuerdo con registros clínicos; la mutación reportada por el Centro Nacional de Genética Médica también fue considerada. La muestra quedó conformada por 6 niñas y 5 niños, entre 1 y 17 años, cuyos padres dieron el

consentimiento para realizar el estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

RESULTADOS

En la tabla puede observarse la distribución de los casos estudiados. Con excepción del adolescente de 17 años, el resto presentaba IP con enfermedad pulmonar típica (90,9 %). La media de edad fue de 9,3 años. Dos pacientes eran homocigotos y 6 heterocigotos para la mutación del508F.

Tabla. Serie de pacientes estudiados con fibrosis quística según edad, sexo, estado nutricional, tipo de enfermedad y valores de retinol sérico

No.	Sexo	Edad decimal	Percentil IMC	µg/dLretinol	Nivel de retinol	EP típica	IP	Mutación
1	F	11,6	50/75	41,06	Normal	X	X	Del508F/-
2	M	17,4	75/90	20,08	Marginal	Atípica	-	G542X/3272-26A-G
3	F	9,2	25/50	19,46	Deficiente	X	X	Del508F/-
4	F	1,3	25/50	14,62	Deficiente	X	X	Del508F/R553X
5	M	7,7	< 3p	12,43	Deficiente	X	X	Del508F/-
6	F	12,3	3/10	41,60	Normal	X	X	Del508F/Del508F
7	F	5,7	10/25	32,80	Normal	X	X	Del508F/R1162X
8	M	6,5	75/90	40,83	Normal	X	X	G542X/R553X
9	M	14,1	< 3p	22,24	Marginal	X	X	Del508F/Del508F
10	M	15,5	< 3p	23,18	Marginal	X	X	MNI
11	F	1,3	< 3p	23,9	Marginal	X	X	Del508F/-

EP: enfermedad pulmonar, IP: insuficiencia pancreática, IMC: índice de masa corporal, MNI: mutación no identificada.

En 7 niños (63,6 %) se detectaron niveles bajos de vitamina A, ninguno con valor inferior a 10 µg/dL (Fig. 1). El único paciente con suficiencia pancreática presentó un nivel marginal de retinol sérico, muy cercano al rango de deficiencia subclínica (20,8 µg/dL).

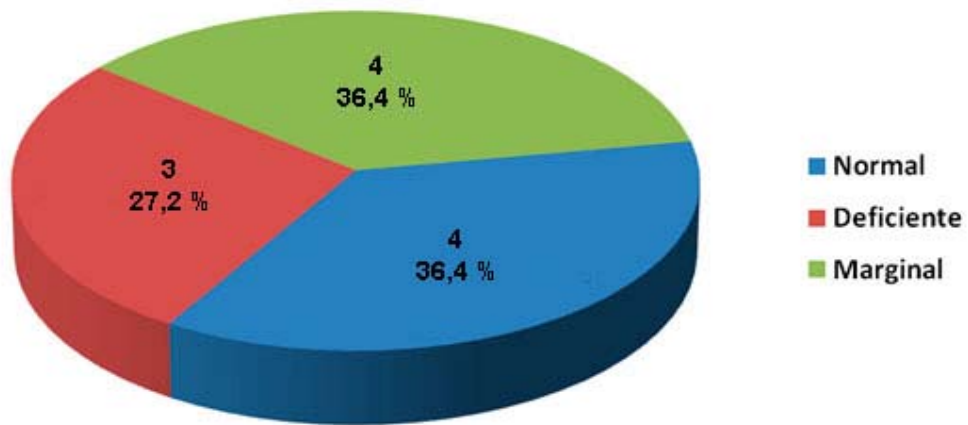


Fig. 1. Niveles de retinol sérico en niños fibroquística según intensidad del déficit.

La deficiencia de vitamina A predominó en preescolares (2 de 2) y adolescentes (3 de 5) (Fig. 2).

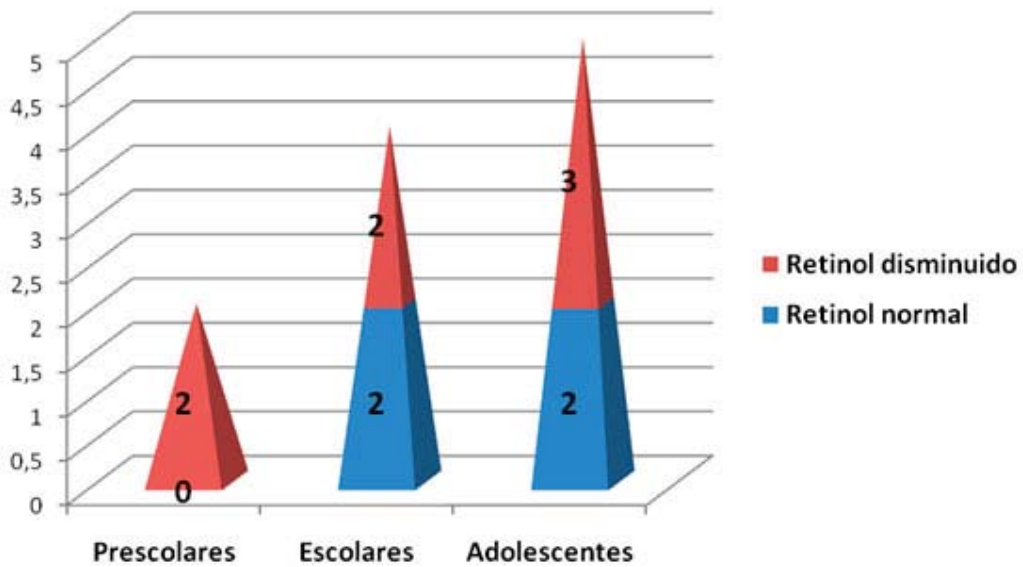


Fig. 2. Niveles de retinol sérico en niños fibroquística según grupo de edad.

Solo 3 niños tuvieron IMC \geq 50 percentil. Se identificaron 5 con bajo peso o desnutridos, el 80 % de ellos presentó valores de retinol séricos disminuidos, cifra muy superior a los niños eutróficos (50 %) (Fig. 3).

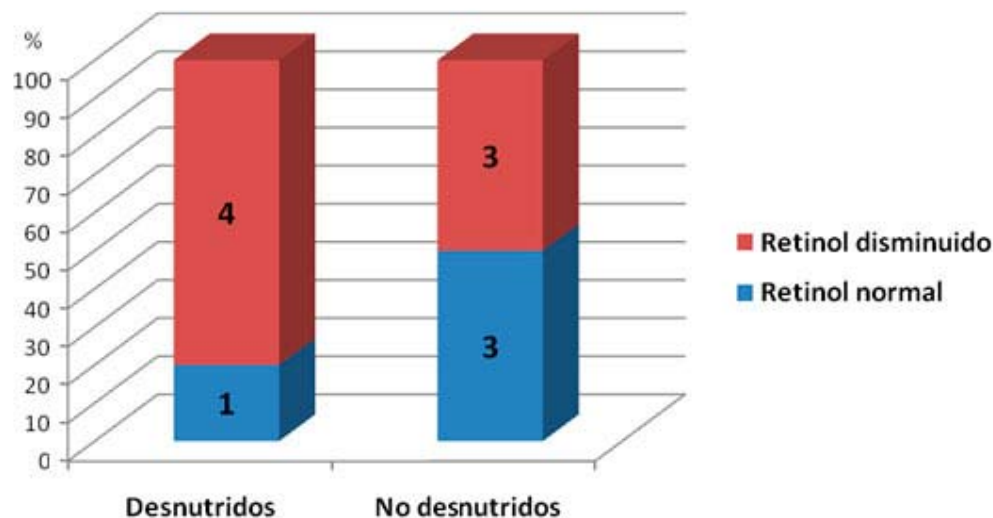


Fig. 3. Niveles de retinol sérico en niños fibroquísticos según estado nutricional.

DISCUSIÓN

En Cuba se han realizado estudios poblacionales para vigilancia de la deficiencia de vitamina A desde 1998 hasta la fecha, según recomienda la OMS.² Aunque la mayoría de las Guías de Tratamiento de la FQ recomiendan el monitoreo de las vitaminas liposolubles,^{3,6,10,15,18,19} este es el primer estudio realizado en Cuba, dirigido a este grupo de riesgo, que constituyen los niños y adolescentes afectados de FQ.

La mala digestión de las grasas, secundaria a la IP y la deficiencia de sales biliares, es la causa que más se relaciona con la carencia de vitaminas liposolubles,^{1,18,19} ya que las enzimas pancreáticas administradas de forma exógena no consiguen normalizar totalmente el trastorno.³ En etapas de rápido crecimiento disminuyen sus niveles, lo que pudiera explicar el caso del adolescente sin esteatorrea y las 2 niñas de un año de edad. Ambas iniciaron la enfermedad con formas nutricionales severas al mes de edad, y solo una recibió lactancia materna, que es lo recomendado para evitar el déficit.^{2,3}

Los hábitos dietéticos de nuestra población, en general, no incluyen un consumo adecuado de alimentos ricos en carotenoides, sobre todo, a partir del año de edad;² esto también sucede con los enfermos de FQ, que se alimentan de acuerdo con los patrones familiares, a pesar de las recomendaciones que se realizan sistemáticamente en consulta, y lo describen también *Esplugas* y otros en 17 niños fibroquísticos en otro centro de La Habana.¹⁰ Se detectó, además, no adherencia en la ingestión del suplemento vitamínico en el paciente adolescente de 17 años.

Mora y otros, en 1996, no encuentran deficiencia de vitamina A en 20 pacientes, a pesar de que 7 de ellos estaban desnutridos (35 %), según relación de peso y talla real con el percentil 50 (índice nutricional).²⁰

Rana y otros (2007-2010), en Australia, en 530 fibroquísticos menores de 18 años, describen deficiencia de una o más vitaminas liposolubles en el 45 %. La deficiencia de vitamina A se encuentra en el 11,7 % al inicio, y se eleva a 13,3 % al final del periodo estudiado, en el 10 a 35 % de niños con IP, pero solo en pequeña proporción en los suficientes pancreáticos.¹⁴

Martínez-Costa y otros reportan deficiencia de vitamina A en 63 % de sus pacientes, similar al presente estudio, con 79 % que requiere intervención nutricional.¹⁵ El estado nutricional guarda relación directa con la función pulmonar, la morbilidad y mortalidad, y la consiguiente supervivencia.^{3,16,21,22} Solo 3 niños tuvieron IMC \geq 50 percentil, considerado ideal.¹⁶

Para una mayor calidad de vida y supervivencia, no hay dudas de que se tiene que individualizar a los enfermos, y evaluar el cumplimiento de las recomendaciones nutricionales,²⁰ sin olvidar considerar el entorno familiar en el tratamiento nutricional.¹²

Es importante el control de la IP a través de la suplementación con enzimas, aunque solo incrementa en 85-90 % la absorción de las grasas ingeridas.¹¹ Si el niño mantiene síntomas —o pobre ganancia de peso— puede requerir neutralización de la acidez gástrica, ya que si hay menor disponibilidad de sales biliares, las que precipitan cuando el pH duodenal es muy bajo, se compromete aún más la digestión de las grasas.⁹ En la consulta multidisciplinaria hay que evaluar la ingesta de alimentos ricos en carotenoides, y educar a la familia en este sentido, desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad.^{2,10}

La mayoría de los autores recomiendan suplementos de vitamina A, de forma sistemática o según el estado de sus niveles,^{6,15-18} aunque no existe acuerdo en las dosis a administrar. En general, se recomiendan suplementos entre 4 000 a 10 000 UI al día,^{3,9,16,18} aunque deben tenerse en cuenta las etapas identificadas de riesgo (rápido crecimiento, exacerbaciones, anorexia importante), en las cuales se puede incrementar el suplemento. Los preparados hidrosolubles también se recomiendan, para mejorar la absorción, con resultados variables.¹⁹

La correcta monitorización de los niveles plasmáticos de los micronutrientes se dificulta por su elevado coste, necesidad de equipamiento especial, y escasez de marcadores que reflejen fielmente su situación en el organismo.⁶ La determinación del retinol sérico es la prueba bioquímica recomendada por la OMS para evaluar la deficiencia subclínica de vitamina A en poblaciones, aunque en casos de niños con mala absorción intestinal y desnutrición, como es el caso de los afectados por FQ, esta determinación puede no reflejar exactamente el estado de la vitamina A del organismo, ya que sus niveles en sangre no disminuyen hasta que las reservas hepáticas se agotan.^{1,2} Las concentraciones de retinol sérico y de la proteína de enlace al retinol (que la transfiere a los tejidos), disminuyen transitoriamente durante la respuesta de fase aguda a las infecciones. Por otro lado, la deficiencia de zinc deprime la síntesis de la proteína de enlace al retinol, y reduce la movilización de los depósitos hepáticos.^{1,3} Idealmente, evaluar el estado de la vitamina A debe considerar todos estos aspectos, incluyendo pruebas que descarten respuesta aguda a la infección y deficiencia de zinc.¹ Aunque no se estudió ningún enfermo en fase de exacerbación de su enfermedad, este estudio tiene una limitante, ya que no se consideró la proteína unida al retinol, ni el estado del zinc en los enfermos. En general, la mayoría de los trabajos revisados recomiendan evaluar los niveles de retinol sérico.^{3,6,16,20}

El seguimiento multidisciplinario de los enfermos de FQ debe incluir el monitoreo de esta vitamina, aunque el coste elevado y las dificultades técnicas son una limitante para generalizar esta experiencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morton A. Why bother to take vitamins? *J R Soc Med.* 2011;104:S19-S29.
2. Macías C, Basabe B, Cabrera A. Vitamina A y salud materno-infantil. Manual de capacitación para el equipo de salud. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: Molinos Trade SA; 2013.
3. Sinaasapel M, Stern M, Littlewoods J, Wolfe S, Steinkamp G, Harry G, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2002;1:51-75.
4. Estévez-Santiago R, Beltrán-de-Miguel B, Cuadrado-Vives C, Olmedilla-Alonso B. Software application for the calculation of dietary intake of individual carotenoids and of its contribution to vitamin A intake. *Nutr Hosp.* 2013;28(3):823-9.
5. Hector A, Griese M, Hartl D. Oxidative stress in cystic fibrosis lung disease: an early event, but worth targeting? *Eur Respir J.* 2014;44:17-9.
6. Muñoz M, Pérez C, Bermejo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):37-47.
7. Robinson P. Cystic fibrosis. Other clinical manifestations. In: Taussig LM, Landau LI, editor. *Pediatric Respiratory Medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 889-905.
8. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2008;43:209-19.
9. Sánchez I, Pérez MA, Boza ML, Lezana V, Vila MA, Repetto G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr [serie en Internet].* 2001 [citado 22 de mayo de 2014];72(4). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
10. Esplugas AE, Razón R, Ojea A. Evaluación nutricional dietética en pacientes afectos de fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet].* 2008 [citado 10 de abril de 2014];80(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Haack A, Garbi MR. Multidisciplinary care in cystic fibrosis; a clinical-nutrition review. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):362-71.
12. Salesa Y, Rebollo MJ. Manejo Nutricional en Niños y Adolescentes con Fibrosis Quística. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80(3):274-84.

13. Obeid M, Price J, Sun L, Scantlebury MH, Overby P, Sidhu R, et al. Facial Palsy and Idiopathic Intracranial Hypertension in Twins With Cystic Fibrosis and Hypovitaminosis A. *Pediatric Neurology*. 2011;44(2):150-2.
14. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2014;67(7):605-8.
15. Martínez-Costa C, Escribano A, Núñez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp*. 2005;20(3):182-8.
16. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008;23(supl 2):71-86.
17. Fielbaum O. Avances en fibrosis quística. *Rev Med Clin Condes*. 2011;22(2):150-9.
18. Rojo M. Fibrosis Quística o mucoviscidosis. En: Autores Cubanos. *Pediatría*. Tomo III. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 1012-54.
19. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(1):31-6.
20. Mora I, Orejas G, Bousoño C, Cué R, Ramos E, Crespo M. Valoración del estado nutricional en un grupo de pacientes con fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 1996;44:40-4.
21. Olveira G, Acosta E, Olveira C. Nutrición y fibrosis quística: papel de la suplementación dietética en ácidos grasos. *Nutr Clin Med*. 2007;1(1):41-53.
22. Souza dos Santos MI, Drehmer M, de Abreu e Silva FA, Hoffman A, Druck C, de Fonseca E, et al. Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1322-7.

Recibido: 26 de noviembre de 2014.

Aprobado: 20 de febrero de 2015.

Reyna Portuondo Leyva. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: reinap@infomed.sld.cu