

LA INTERRELACION BIOLÓGICA ENTRE VITAMINA A Y HIERRO¹

Luis A. Mejía² y Guillermo Arroyave³

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP),
Guatemala, C. A.

La literatura científica concerniente al efecto de la hipovitaminosis A en la hematopoyesis muestra dos líneas opuestas de evidencia: por un lado, la ocurrencia de anemia y por el otro, la de policitemia.

Los primeros informes de cambios hematopoyéticos asociados a la deficiencia de vitamina A en humanos o animales de experimentación datan de 1922. Por ejemplo, la aparición de anemia como consecuencia de esta deficiencia ha sido descrita por Findlay y Mackenzie (1), Wolbach y Howe (2), Koessler, Mauer y Loughlin (3), Sure, Kik y Walker (4), Blackfan y Wolbach (5), Frank (6), Wagner (7), La Encuesta Nutricional de Paraguay efectuada en 1965 (8) y O'Toole *et al.* (9). En contraste, McLaren *et al.* (10)

-
- 1 Presentado en el Simposio sobre "Elementos Traza y Minerales en la Nutrición Latinoamericana", que se desarrolló como parte del V Congreso Latinoamericano de Nutrición, celebrado en Puebla, México, del 5 al 8 de agosto de 1980.
 - 2 Investigador Asociado, División de Biología y Nutrición Humana del INCAP.
 - 3 Jefe del Programa de Control de Hipovitaminosis A de la misma División.

Publicación INCAP E-1001.

McLaren, Tchalian y Ajans (11), Nockels y Keinholz (12), Amine *et al.* (13), Corey y Hayes (14), y Mee y Stanley (15) han observado niveles elevados de hematocrito y hemoglobina. Todas estas observaciones han sido revisadas en una publicación reciente (16).

Se han obtenido datos más actualizados por medio del estudio sobre deficiencia de vitamina A en humanos efectuado por Hodges *et al.* (16). En este experimento, ocho sujetos adultos fueron depauperados de sus reservas de vitamina A, y a pesar de una ingesta diaria de 18-19 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, dos sujetos recibieron hierro medicinal y su respuesta en niveles de hemoglobina fue pobre y pasajera. No fue sino hasta que se les dio 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 de hierro. Estos hallazgos sugirieron un papel positivo de la vitamina A en la hematopoyesis y estimularon nuevas investigaciones en este campo. Así, en 1977, Mejía *et al.* (17) efectuaron una evaluación retrospectiva de las encuestas nutricionales realizadas por el INCAP en los países centroamericanos. Su objetivo fue investigar el papel del estado nutricional de vitamina A en la prevalencia de anemia en niños de 1 a 12 años de edad, pertenecientes al área rural. En este estudio se encontraron correlaciones positivas entre hemoglobina y niveles de retinol sérico en niños de 5 a 12 años, pero no en el grupo de menor edad. El hierro sérico, sin embargo, correlacionó significativamente con el retinol sérico en todos los grupos. Estos resultados han sido confirmados por varios autores. Mohanram, Kulkarni y Reddy (18) han mostrado una correlación positiva entre niveles de hemoglobina y retinol sérico en niños hindúes. Además, al suplementar a estos niños con dosis orales de 8,000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de palmitato de retinilo, sin modificar ningún otro componente dietético, después de 2-3 semanas éstos mostraron alzas significativas en los niveles plasmáticos de retinol y hierro y, además, en los parámetros hematológicos. Resultados similares han sido obtenidos en Bangladesh por Rowshan *et al.* (19). En este estudio, la adminis-

tracción de 800 UI de vitamina A durante dos semanas a niños anémicos elevó sus niveles de hemoglobina. Más recientemente, Wenger *et al.* (20) 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.

La absorción de hierro, sin embargo, no se altera directamente por la deficiencia de vitamina A. Amine *et al.* (13) encontraron que en la rata deficiente en vitamina A había una mayor retención de ^{59}Fe , concluyendo así que en esta deficiencia vitamínica existe una "mayor absorción" de este mineral. No obstante, nuevos experimentos realizados por Mejía, Hodges y Rucker (21), usando hierro radioactivo, han demostrado que no existe diferencia significativa en la absorción de hierro entre ratas deficientes en vitamina A y en ratas normales. La incorporación de este isótopo, sin embargo, fue mayor en el hígado y bazo de los animales deficientes. Es así muy probable que ésta haya sido la razón por la cual Amine *et al.* (13) encontraron una mayor retención de ^{59}Fe en sus animales deficientes en vitamina A. Mohanram (22) tampoco encontró cambios en la absorción de hierro en niños deficientes en esta vitamina después de la administración de ^{59}Fe . Estos resultados sugieren que los cambios hematológicos observados en la deficiencia de vitamina A no están directamente relacionados con la absorción de hierro.

Fundados en todas estas observaciones, lo que entonces parece más probable es que en el caso de deficiencia de vitamina A, el hierro se acumula en los tejidos de depósito, de donde es directa o indirectamente movilizado por la acción de esta vitamina, haciéndolo así disponible para su utilización. En efecto, uno de los hallazgos patológicos en la deficiencia de vitamina primeramente registrados ha sido la hemosiderosis del hígado y del bazo (2, 5). Más recientemente, se han encontrado niveles mayores de hierro en estos órganos, en animales deficientes en vitamina A (16, 21). Si, en verdad, cuando el estado nutricional de vitamina mejora, el hierro almacenado se moviliza, ello explicaría la correlación positiva observada entre niveles séricos de retinol y de hierro.

Otro aspecto importante en relación con los cambios hematológicos constatados en la deficiencia de vitamina A es el hecho de que la anemia sólo puede observarse en los casos de deficiencia de vitamina A temprana o crónica, y no cuando la deficiencia se

torna severa y está asociada con inanición y pérdidas drásticas de peso. Por ejemplo, en la rata severamente deficiente en vitamina A, existe una reducción significativa en el volumen plasmático que conduce a hemoconcentración y, así, a un alza de los parámetros hematológicos (23). Esto produce entonces una "policitemia" aparente, con el consecuente enmascaramiento de la anemia. Se ha informado también (24-27) acerca de alteraciones en el metabolismo del agua, en la deficiencia de vitamina A, que podrían causar hipovolemia. Este fenómeno explicaría la falla, por parte de varios investigadores, de observar anemia en animales experimentales deficientes en esta vitamina. Considerando la importancia que en salud pública tiene esta área de investigación, en la actualidad se están efectuando nuevos estudios en el INCAP con el objeto de conocer mejor esta interacción nutricional y evaluar así sus implicaciones. 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 cambios en el metabolismo de hierro que pudieran haber sufrido durante el proceso de fortificación. Los datos preliminares 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 experimentaron una elevación en los niveles séricos de retinol, proteína de enlace de retinol (RBP), hierro, saturación de transferrina (O/oST) 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 dos años de fortificación con vitamina A, los cambios observados han sido distintos a los encontrados a corto plazo. El hierro almacenado ha aumentado de nuevo, lo que probablemente se deba a que, como es sabido, la disminución previa de dichas reservas ha estimulado la absorción intestinal de 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 el sólo 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.

Todas estas observaciones ilustran claramente la importancia que tiene el estudiar la interrelación entre los diversos nutrimentos. Se espera, por lo tanto, que el trabajo aquí descrito estimule

investigaciones que usen este enfoque interrelacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Findlay, G. M. & R. D. MacKenzie. The bone marrow in deficiency diseases. *J. Pathol.*, **25**: 402-403, 1922.
2. Wolbach, S. B. & P. R. Howe. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *J. Exptl. Med.*, **42**: 753-781, 1925.
3. Koessler, K. K., S. Mauer & R. Loughlin. The relation of anemia, primary and secondary, to vitamin A deficiency. *J. Am. Med. Assoc.*, **87**: 476-482, 1926.
4. Sure, B., M. C. Kik & D. J. Walker. The effect of avitaminosis on hematopoietic function. I. Vitamin A deficiency. *J. Biol. Chem.*, **83**: 375-385, 1929.
5. Blackfan, K. D. & S. B. Wolbach. Vitamin A deficiency in infants, a clinical and pathological study. *J. Pediat.*, **3**: 679-706, 1933.
6. Frank, M. Beitrag zur Hämatologie der A-Avitaminose. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, **60**: 350-355, 1934.
7. Wagner, K-H. Die Experimentelle Avitaminose-A beim Menschen. *Hoppe-Seyler Zeitschr. Physiol. Chem.*, **264**: 153, 1940.
8. U. S. Department of Health, Education and Welfare. *Nutrition Survey of Paraguay, May-August 1965*. Washington, D. C., U. S. Government Printing Office, 1967, p. 241.
9. O'Toole, B. A., R. Fradkin, J. Warkany, J. G. Wilson & G. V. Mann. Vitamin A deficiency and reproduction in Rhesus monkeys. *J. Nutrition*, **104**: 1513-1524, 1974.
10. McLaren, D. S., E. Shirajian, M. Tchalian & G. Khoury. Xerophthalmia in Jordan. *Am. J. Clin. Nutr.*, **17**: 117-130, 1965.
11. McLaren, D. S., M. Tchalian & Z. A. Ajans. Biochemical and hematologic changes in the vitamin A-deficient rat. *Am. J. Clin. Nutr.*, **17**: 131-138, 1965.
12. Nockels, C. F. & E. W. Keinholtz. Influence of vitamin A deficiency on testes, bursa Fabricius, adrenal and hematocrit in cockerels. *J. Nutrition*, **92**: 384-388, 1967.
13. Amine, E. K., J. Corey, D. M. Hegsted & K. C. Hayes. Comparative hematology during deficiencies of iron and vitamin A in the rat. *J. Nutrition*, **100**: 1033-1040, 1970.
14. Corey, J. E. & K. C. Hayes. Cerebrospinal fluid pressure, growth, and hematology in relation to retinol status of the rat in acute vitamin A deficiency. *J. Nutrition*, **102**: 1585-1593, 1972.
15. Mee, J. M. L. & R. W. Stanley. Association between blood vitamin A

- and packed cell volume in dairy animals. *Nutr. Repts. Internat.*, **9**: 401-406, 1974.
16. Hodges, R. E., H. E. Sauberlich, J. E. Canham, D. L. Wallace, R. B. Rucker, L. A. Mejía & M. Mohanram. Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 876-885, 1978.
 17. Mejía, L. A., R. E. Hodges, G. Arroyave, F. Viteri & B. Torún. Vitamin A deficiency and anemia in Central American children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**: 1175-1184, 1977.
 18. Mohanram, M., K. A. Kulkarni & V. Reddy. Hematological studies in vitamin A deficient children. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, **47**: 389-393, 1977.
 19. Rowshan, N. A., R. Saha & K. Ahmad. The effect of vitamin C and A on hemoglobin level. Presentado en: **XI International Congress of Nutrition, Rio de Janeiro, Brazil, 1978.**
 20. Wenger, R., B. Ziegler, W. Kruspl, B. Syré, G. Brubacher & B. Pillot. Beziehungen Swischen dem Vitaminstatus (Vitamin A, B1, B2 und C), Klinischen Befunden un den Ernährungsgewohnheiten in Einer Gruppe von Alten Leuten in Wien. *Wien Klin. Wochenschr.*, **91**: 557-562, 1979.
 21. Mejía, L. A., R. E. Hodges & R. B. Rucker. Role of vitamin A in the absorption, retention and distribution of iron in the rat. *J. Nutrition*, **109**: 129-137, 1979.
 22. Mohanram, M. Anaemia in vitamin-A deficient children. Presentado en: **XV International Congress of Pediatrics, New Delhi, India, 1977.**
 23. Mejía, L. A., R. E. Hodges & R. B. Rucker. Clinical signs of anemia in vitamin A-deficient rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**: 1439-1444, 1979.
 24. Webb, Jr., K. E., G. E. Mitchell, Jr., C. O. Little & G. H. Schmitt. Polyuria in vitamin A-deficient sheep. *J. Animal Sci.*, **27**: 1657-1662, 1968.
 25. Webb, Jr., K. E., G. E. Mitchell, Jr. & C. O. Little. Renal clearances in vitamin A-deficient ewes. *J. Animal Sci.*, **30**: 941-943, 1970.
 26. López, G. A., R. W. Phillips & C. F. Nockels. Body water kinetics in vitamin A-deficient chickens. *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, **144**: 54-55, 1973.
 27. Mahant, L. & H. D. Eaton. Effect of chronic hypovitaminosis A on water metabolism in the weanling rat. *J. Nutrition*, **106**: 1817-1826, 1976.