

Artículo de Revisión

La vitamina A en el tratamiento del sarampión

José O. Mora, M.D.

Coordinador de VITAL para América Latina y el Caribe

INTRODUCCION

El sarampión ha constituido una de las amenazas más serias para la supervivencia de la población infantil a través de los siglos. El problema sigue siendo grave en los países en vía de desarrollo, en los cuales continúan presentándose periódicamente epidemias de sarampión con alta mortalidad (Reynolds, et al, 1987). Aunque se dispone de una vacuna de alta eficacia y bajo costo, en muchos países la cobertura de inmunización todavía no ha alcanzado los niveles suficientes para prevenir epidemias periódicas.

A pesar del significativo progreso alcanzado en la última década a nivel mundial en la cobertura de vacunación, el sarampión causa actualmente entre uno y dos millones de muertes anuales en los países en desarrollo, debido a su alta incidencia y a la falta de un tratamiento específico efectivo para disminuir la letalidad y las secuelas de la enfermedad. En Septiembre de 1990, los gobiernos y las organizaciones internacionales se comprometieron a apoyar un esfuerzo coordinado para reducir la mortalidad por sarampión en un 95% para el final de la presente década.

En América Latina la cobertura de la inmunización contra el sarampión se ha incrementado significativamente en la última década. En 1989 y 1990, por ejemplo, se alcanzaron coberturas regionales de 66% y 77% entre la población infantil (PAHO/WHO, 1991). Sin embargo, el número anual de casos reportados de la enfermedad, aunque ha venido disminuyendo como consecuencia de la vacunación, ha oscilado en los últimos años entre 120.000 y 130.000. La cifra real debe ser mayor si se considera que

los sistemas de vigilancia y detección todavía no alcanzan cobertura universal. La tasa de letalidad continúa alrededor del 10% y anualmente ocurren en la región más de 12.000 muertes infantiles por sarampión.

SARAMPION Y DEFICIENCIA DE VITAMINA A

La interacción entre la deficiencia de vitamina A y las enfermedades infecciosas se conoce desde hace mucho tiempo (Scrimshaw, et al, 1968). El sinergismo es particularmente notable en el caso del sarampión. Por un lado, la vitamina A es esencial para el mantenimiento de la estructura y función de los tejidos epiteliales que actúan como barreras para impedir la penetración de agentes infecciosos (Olson, 1972); así, la deficiencia de vitamina A produce modificaciones celulares y tisulares que alteran la integridad y disminuyen la función protectora de los epitelios respiratorio, gastrointestinales, conjuntival y corneal, además de que seguramente deteriora también la capacidad inmunitaria humoral y celular.

Por otra parte, el virus del sarampión tiene especial predilección por los tejidos epiteliales y, además, la enfermedad disminuye significativamente los niveles de retinol circulante (Varavithya et al, 1986). Por estos mecanismos, el sarampión incrementa las necesidades inmediatas de vitamina A y tiende a precipitar la aparición de signos clínicos de deficiencia en poblaciones con bajas reservas de la vitamina, los cuales a su vez se asocian con mayor riesgo de mortalidad por enfermedades infecciosas respiratorias y gastro-intestinales (Markowitz et al, 1989). Son bien conocidas las descripciones de epidemias de

xeroftalmía y ceguera asociadas con epidemias de sarampión (Innua et al, 1983; Reynolds, et al, 1987).

LA VITAMINA A EN EL TRATAMIENTO DEL SARAMPION

A pesar de que desde 1932 Ellison sugirió que la vitamina A podía ser una terapéutica efectiva en el tratamiento del sarampión, no fue sino hasta finales de la última década que se llevaron a cabo ensayos científicos controlados que han demostrado plenamente su eficacia terapéutica. A comienzos de la última década se demostró que la deficiencia de vitamina A, aún de carácter marginal o sub-clínico, se asocia con riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales en el niño (Sommer et al, 1983, 1984). A partir de 1986 se encontró, así mismo, que la mortalidad en la niñez puede reducirse significativamente mediante el suministro periódico de vitamina A a los niños en comunidades con deficiencia de la vitamina (Sommer et al, 1986; Rahmathullah et al, 1990; West et al, 1991). El sorprendente hallazgo de que el impacto sobre la mortalidad no parece ocurrir a través de una reducción de la incidencia de morbilidad (Rahmathullah et al, 1991) sugeriría un efecto terapéutico directo de la vitamina A en la evolución y pronóstico de las enfermedades infecciosas.

Entre 1982 y 1983, Barclay y sus colaboradores (1987) estudiaron en el área rural de Tanzania un grupo 180 niños hospitalizados por sarampión, los cuales se asignaron secuencialmente a dos grupos de tratamiento: el primer grupo, de 92 niños, fue tratado con 200.000 U.I. de vitamina A al ingreso y 200.000 U.I. al día siguiente, además del tratamiento habitual del hospital; el segundo grupo, de 98 niños, recibió el tratamiento normal del hospital, sin vitamina A. Al ingreso, los dos grupos eran comparables en edad, severidad del sarampión, estado nutricional general y el nivel de retinol sérico. No se incluyeron en el estudio los niños que tenían signos de xeroftalmía, quienes recibieron medicación específica.

La mortalidad en el grupo tratado con vitamina A fue de 6/88 (7%) en comparación con 12/92 (13%) en el grupo control. Debido al reducido tamaño de la muestra, la diferencia no alcanzó significancia estadística. En ambos grupos la mortalidad fue varias veces mayor en los niños con desnutrición severa que en los mejor nutridos; pero en todas las categorías nutricionales la mortalidad fue más alta en el grupo que no recibió vitamina A. La frecuencia de complicaciones fue similar en los dos grupos; pero la mortalidad debida a dichas complicaciones fue más alta en el grupo control. La neumonía fue la complicación más frecuente. De los del grupo control que presentaron laringo-traqueo-bronquitis, 4 murieron (31%), en contraste con sólo un niño de los 8 que presentaron esta complicación en el grupo tratado con vitamina A.

En 1987, Hussey y Klein (1990) llevaron a cabo en sud-Africa un estudio clínico controlado doble ciego, con uso de placebo, en 189 niños menores de 13 años hospitalizados por sarampión con complicaciones. Ninguno de los niños estudiados tenía xeroftalmía. Los 189 niños se asignaron al azar a dos grupos de tratamiento: un grupo de 92 niños que recibió, además del tratamiento normal del hospital, 200.000 U.I. de vitamina A por vía oral o nasogástrica al ingreso y 200.000 U.I. a las 24 horas; el otro grupo (control), de 97 niños, recibió el tratamiento normal del hospital y un placebo de apariencia similar a la vitamina A. Una persona diferente del personal del servicio suministraba la vitamina A o el placebo, de acuerdo con una tabla de asignación aleatoria. Los códigos de la vitamina A y del placebo no se revelaron hasta el final del estudio.

Al ingreso los dos grupos eran comparables en variables de importancia para el pronóstico del sarampión, tales como edad, sexo, raza, indicadores antropométricos y cuadro clínico de la enfermedad, así como en sus valores hematológicos. Cerca del 92% de los niños en ambos grupos tenía niveles bajos de retinol sérico (menos de 20 µg/100 ml), posiblemente como resultado de la enfermedad.

Los resultados del estudio muestran una significativa disminución de la mortalidad y de las complicaciones en el grupo tratado con vitamina A en comparación con el grupo control, sin que se observara ningún efecto secundario indeseable del tratamiento con la vitamina. De los 12 niños que murieron, 10 eran del grupo de control; el riesgo relativo de muerte fue de 0.21 en el grupo tratado, en comparación con el control. Diez de las doce muertes fueron causadas por neumonía, y dos por sepsis fulminante. El 66% de los casos de neumonía ocurrieron en el grupo de control y su duración fue el doble de la de los casos de neumonía en el grupo con vitamina A.

Las complicaciones como laringo-traqueo-bronquitis y estomatitis herpética, así como la necesidad de terapia respiratoria y cuidados intensivos, fueron más frecuentes en el grupo control. Finalmente, entre los sobrevivientes, la duración total de la hospitalización fue significativamente menor en el grupo tratado con vitamina A. El resultado final del tratamiento no fue satisfactorio en 52 (54%) de los niños del grupo control, en comparación con solamente 25 (27%) del tratado con vitamina A (riesgo relativo de 0.51). Los resultados de este estudio confirman los hallazgos de Barclay y demuestran más claramente el efecto protector de la vitamina A en el tratamiento de los niños con sarampión severo. La vitamina redujo la mortalidad en más del 50% y la incidencia de complicaciones (neumonía, diarrea, laringo-traqueo-bronquitis y hospitalización prolongada) en más de un tercio.

Otro estudio, también doble ciego y con uso de placebo, efectuado recientemente en Sud-Africa en un grupo de 60 niños de 4 a 24 meses de edad hospitalizados por

sarampión y a quienes se hizo un seguimiento durante seis meses después del egreso, confirma los resultados de los estudios anteriores (Coutsoudis, 1991). En este estudio se suministró a los niños mayores de un año 200.000 U.I. de vitamina A al ingreso, a las 24 horas, a los 8 días y seis meses después del egreso del hospital; los menores de un año recibieron 100.000 U.I. con la misma periodicidad. El grupo tratado con vitamina A tuvo disminución significativa de la duración de la neumonía concomitante, y una completa recuperación en menos de una semana en el 96% de los casos, en comparación con solamente 68% en el grupo de control. En el grupo con vitamina A la prevalencia de diarrea a la semana, a las 6 semanas y 6 meses después fue entre 6 y 7 veces menor.

POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LA VITAMINA A EN EL SARAMPION

Se ha demostrado que aún en los casos de diarrea (Molla, 1983) la vitamina A se absorbe en una alta proporción; por consiguiente, el efecto terapéutico observado en los estudios antes descritos podría atribuirse a un aumento del retinol circulante. Se ha observado en varios estudios que las enfermedades infecciosas como la neumonía, la diarrea y el sarampión disminuyen en forma significativa el retinol circulante (Reddy, 1986; Makowitz, 1989), lo cual podría atribuirse a un incremento de su utilización, a alteraciones en su movilización a partir de las reservas hepáticas, o a ambos mecanismos. Sería de esperar que los niveles de retinol sérico durante la enfermedad fueran aún más bajos en niños que antes de la enfermedad tenían bajos niveles séricos o deficientes reservas hepáticas.

Estudios previos indican que en la población de la cual provenían los niños de Hussey y Klein no se había encontrado evidencia bioquímica de deficiencia de vitamina A. Los resultados favorables del tratamiento observados en este estudio con niños sin deficiencia aparente de la vitamina sugieren que el principal mecanismo de acción sería el aumento del retinol circulante más que la recuperación de reservas hepáticas disminuídas. La disminución del retinol circulante asociada con enfermedades infecciosas como el sarampión ocurre aún en presencia de reservas hepáticas adecuadas.

CONCLUSIONES

La administración de dosis altas de vitamina A tiene un efecto terapéutico benéfico en el tratamiento del sarampión en niños, disminuyendo significativamente la mortalidad, la incidencia y severidad de las complicaciones, y la necesidad de terapias intensivas y de hospitalización prolongada. Los resultados de los estudios, indican que los beneficios del tratamiento son significativos en el tratamiento de todos los casos de sarampión, aún en poblaciones en las cuales no hay evidencia bioquímica de deficiencia de vitamina A. Los efectos terapéuticos podrían ser más marcados si la

vitamina A se administra tempranamente en forma rutinaria en el tratamiento de todos los casos de sarampión, independientemente de su severidad.

En 1987, OMS y UNICEF recomendaron la administración rutinaria de una dosis de 200.000 U.I. de vitamina A a todos los casos de sarampión y tres dosis en áreas en donde hipovitaminosis A es un problema importante de salud pública o en donde la tasa de letalidad por sarampión supera el 1%. Una limitación práctica de esta recomendación radica en la falta de información sistemática en muchos países y regiones sobre la deficiencia de vitamina A y la letalidad por sarampión. Los resultados de los estudios clínicos aquí revisados respaldan la recomendación de administrar al menos dos dosis de 200.000 U.I. con intervalo de 24 horas, por vía oral o nasogástrica si es el caso, como parte del tratamiento rutinario de todos los casos de sarampión en niños mayores de un año o dos dosis de 100.000 U.I. con el mismo intervalo en menores de un año, tanto en los hospitales como los servicios ambulatorios de salud.

La administración sistemática de vitamina A en el tratamiento del sarampión debería incorporarse dentro de las normas de atención de salud a todos los niveles, y la vitamina debería hacerse disponible rutinariamente en todos los servicios de salud en las áreas endémicas de sarampión, tanto en forma de cápsulas de 200.000 U.I. como en otras formas que permitan una dosificación de 100.000 U.I. El esquema de tratamiento propuesto es el siguiente:

Para niños de 12 meses y más:

Al diagnóstico: una dosis de 200.000 U.I.

Al día siguiente: una dosis de 200.000 U.I.

Para niños entre 6 y 11 meses:

Al diagnóstico: una dosis de 100.000 U.I.

Al día siguiente: una dosis de 100.000 U.I.

El sarampión deteriora marcadamente las reservas nutricionales del niño, precipitando la desnutrición y aumentando el riesgo de morbilidad y mortalidad durante un período prolongado después de la enfermedad. Por consiguiente, es recomendable complementar el tratamiento del sarampión con un manejo alimentario adecuado, asegurando la continuación de la alimentación normal del niño durante la enfermedad y aumentando significativamente la cantidad y densidad nutricional de la alimentación durante la convalecencia y por el mayor tiempo posible.

REFERENCIAS

1. Barclay A J, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplementation and mortality related to measles: A randomized clinical trial. *British Med J.* 294:294-296, 1987.
2. Coutsoydis A, et al. Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in African children: A randomized Placebo-

- control doble-blind trial. *Am J Clin Nutr.* 54:890-895, 1991.
3. Ellison J B. Intensive vitamin A therapy in measles. *British Med J* 2:708-711, 1932.
 4. Hussey G D. and Klein, M. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *New Engl J Med.* 323:160-164, 1990
 5. Innua M et al. Post-measles cornela ulceration in children in northern Nigeria: the role of vitamin A, malnutrition and measles. *Ann Trop Paediatr.* 3:181-191, 1983.
 6. Markowitz L E, Nzilambi N and Driskell, W J. Vitamin A levels and mortality among hospitalized measles patients, Kinshasa, Zaire. *J Trop Pediatr.* 35:109-112, 1989.
 7. Molla A., et al. Change in serum vitamin A concentration after an oral dose in children diarrhea. *J Pediatr.* 103:1000-1002, 1983.
 8. Olson J A. The biological role of vitamin A in maintaining epithelial tissues. *Int J Med Sci.* 8:1170-1178, 1972
 9. PAHO/WHO. Accelerated Immunization Project. Phase II, 1991-1995. Washington, D.C., 1991.
 10. Rahmatullah L et al. Reduced mortality among children in southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N Engl J Med.* 323:929-935, 1990.
 11. Rahmatullah L. et al. Diarrhea, respiratory infections, and growth are not affected by a weekly low-dose vitamin A supplement: a masked controlled field trial in children in southern India *Am J Clin Nutr.* 54(3):568-577, 1991.
 12. Reddy V. et al. Relationship between measles, malnutrition, and blindness: a prospective study in Indian children. *Am J Clin Nutr.* 44: 924-930, 1986.
 13. Reynolds L G. et al. Continuing scourge of measles. *S. Afr. Med. J.* 71:611-613, 1987.
 14. Scrimshaw N S., Taylor, C.E, Gordon, J.E. Interactions of Nutrition and Infection. WHO Monograph Series N° 57. Geneva: World Health Organization, 1968.
 15. Sommer A., Tarwotjo I., Hussaini, G. Susanto, D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. *Lancet* 2585-588, 1983.
 16. Sommer A., Katz J Tarwotjo, I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with pre-existing vitamin A deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 40:1090-1095, 1984.
 17. Sommer A., et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: A randomized controlled community trial. *Lancet* 1:1169-1173, 1986.
 18. Varavithya W. et al. Vitamin A status of Thai children with measles. *Trop. Geogr. Med* 38:359-361, 1986.
 19. West K P. et al. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet* 33:67-71, 1991.
 20. WHO/UNICEF. Expanded programme on immunization: programme for the prevention of blindness nutrition. Joint WHO/UNICEF statement: vitamin A for measles. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 62:133-134, 1987.

VITAL es un proyecto administrado por el Instituto Internacional de Ciencia y Tecnología, Inc. (ISTI). Colaboran con ISTI la Universidad de Arizona, Community Systems Foundation y el Programa de Tecnología Apropiaada en Salud, cada uno con recursos técnicos especializados. Un grupo Consultivo Técnico, integrado por distinguidos expertos en nutrición, guía y supervisa el avance del proyecto.

Para solicitar los servicios de VITAL, puede dirigirse a:

Robert Pratt, VITAL Project Director.

1601 N. Kent Street, Suite 1016

Arlington, VA 22209, U.S.A.

Teléfono: (703) 841-0652

Fax: (703) 841-1597

Frances Davidson, R&D/N Nutrition Advisor

Department of State, A.I.D.

Washington, D.C. 20523, U.S.A.

Teléfono: (703) 875-4003

Fax: (703) 875-4394