

Estudio comparativo de los procedimientos para el diagnóstico de la avitaminosis A incipiente *

Por el Dr. M. PUIG SOLANES

En los casos de avitaminosis A bien establecida dos cuadros clínicos—el síndrome de Bitot (asociación de hemeralopia y xerosis conjuntival) y la queratomalacia—permiten el diagnóstico con absoluta seguridad. Pero más difícil y más importante es establecerlo en las formas incipientes y ligeras de la carencia vitamínica. Puede recurrirse, entonces, a tres procedimientos: la determinación de la regeneración del púrpura visual por el biofotómetro; la investigación al biomicroscopio de las lesiones de prexerosis; y la dosificación sanguínea de la vitamina A y de los cuerpos carotinoides.

Determinación de la regeneración del púrpura visual.

Las relaciones de la vitamina A y el púrpura visual son evidentes, aunque se desconozca en el fondo su verdadera naturaleza química. Sin entrar en consideraciones acerca de los hechos que las demuestran, recordaré, tan sólo, que Fridericia y Holm (1925), Tansley (1931) y Charpentier encuentran un retardo en la regeneración del púrpura visual en las ratas en carencia de vitamina A. Los dos primeros señalan que la alteración es un efecto temprano de la carencia, pues aparece antes de las lesiones conjuntivocorneanas, en el momento mismo en que los animales empiezan a recibir la dieta alimenticia insuficiente.

Se ha utilizado la exploración del sentido luminoso, cuya alteración traduce este retardo, para el diagnóstico de la avitaminosis A. Se han ideado, para esto, instrumentos especiales—los llamados biofotómetros—que combinan con fines prácticos un fotómetro y un dispositivo para agotar el pigmento visual.

(1).—Trabajo en colaboración del Instituto de Nutriología del Departamento de Salubridad y el Servicio de Oftalmología del Hospital General. En el estudio del material clínico, ha colaborado el pasante de Medicina señor Fernando Quiroz.—Leído en la sesión de la Academia N. de Medicina, del 4 de agosto de 1943, como trabajo reglamentario de turno.

Constan, esencialmente, de dos partes: la primera, formada por un campo luminoso intenso al que es expuesto el enfermo hasta el agotamiento del púrpura visual; por medio de la segunda—que no es más que un fotómetro—se determina, de minuto en minuto, el sentido luminoso, cuyo ascenso a la normal es paralelo a la regeneración del pigmento retiniano. Traduciendo a una gráfica las cifras fotométricas y los tiempos se obtiene una curva cuyo estudio permite descubrir minúsculas alteraciones en la regeneración del púrpura y, por ende, carencias vitamínicas incipientes.

La exploración con el biofotómetro fué considerada desde el principio como el procedimiento más fino para el diagnóstico de la avitaminosis A; permitiría poner en evidencia las alteraciones del sentido luminoso antes de que el enfermo mismo hubiera notado su existencia. H. Jegher, por ejemplo, en un lote de individuos tomados al azar, encuentra el 9% de los profesionistas y el 50% de los estudiantes con alteraciones de la adaptación a la obscuridad; demuestra que estos individuos estaban sujetos, sin saberlo, a régimen alimenticio deficiente. Sus observaciones han sido confirmadas por C. Schenck y W. Miller, M. Nagy e Incze, Maitra y Harris y muchísimos otros investigadores en grupos sociales diversos. Es de señalarse, en particular, que Juhasz-Schaffer halla por este método, confirmado por la titulación sanguínea de la vitamina A, carencia en el 12 por ciento de las embarazadas normales.

La experiencia de los últimos años obliga, sin embargo, a fijar algunas limitaciones a la eficacia del procedimiento biofotométrico. Se ha visto, por una parte, que el método, que constituye una prueba funcional muy delicada, requiere la cooperación del sujeto en un grado que no es fácil de obtener en los niños, en los individuos de baja capacidad mental, en muchos enfermos, etc.; y, por otra, que en la regeneración del púrpura retiniano intervienen, a más del tenor vitamínico de la sangre, otros factores, como la exposición a la luz, el tipo habitual de trabajo, etc. (sin tomar en cuenta enfermedades propias de la retina).

Fridericia y Holm, en efecto, señalaron que para obtener en sus ratas avitaminósicas las alteraciones del sentido luminoso era necesaria la exposición prolongada a la luz. Es conocido, también, el hecho de que la hemeralopia (la mala visión a las ilumina-

ciones bajas) sólo aparece cuando los enfermos en carencia vitamínica son expuestos a la luz solar. Ya Birch-Hirschfeld había hecho notar que la hemeralopia, que no es más que un síntoma, puede ser producida por once grupos de padecimientos distintos (Kruse).

Exploración biomicroscópica de la conjuntiva.

El biomicroscopio o microscopio ocular es un instrumento que combina un sistema de iluminación focal intensa, que verifica en los tejidos transparentes del ojo un corte óptico, y un microscopio con cuyo aumento se practica su examen. La exploración con este instrumento de la conjuntiva de los enfermos avitaminósicos permite encontrar dos tipos de lesiones que, por su época de aparición y sus caracteres, pueden denominarse de prexerosis. El primer tipo ha sido estudiado minuciosamente por Pillat; el segundo acaba de ser descrito por H. D. Kruse.

Investigaciones de Pillat.—Por el estudio de gran número de avitaminósicos chinos observa Pillat una coloración grisácea de la conjuntiva que forma parte, en realidad, de la pigmentación general de sus enfermos. Es más acentuada en la conjuntiva tarsal inferior que en la superior o en la bulbar y aumenta de intensidad del borde libre al fórnix.

Al microscopio ocular se ve situada en el epitelio engrosado, bajo la forma de un espolvoreado irregular de partículas pequeñas, alternantes, en trechos, con conglomeraciones un poco mayores.

Constituye un proceso de defensa del epitelio sensible a la luz; empieza por las células basales cuya extremidad distal se llena de pigmento que cubre el núcleo a la manera de un capuchón ("cap-like cells"); aparecen pronto elementos de protoplasma poligonal y prolongaciones dendríticas —verdaderos melanoblastos— que se insinúan por las hileras celulares. En las celdillas queratinizadas de la superficie la formación del pigmento es menor porque los granos mismos de queratohialina proporcionan la protección a la luz.

Esta pigmentación de la mucosa es, según Pillat, uno de los primeros signos de la hipovitaminosis A, aunque nunca precede

a la hemeralopia; desaparece lentamente al corregirse la alimentación.

Pero esta pigmentación, aun estudiada al biomicroscopio, no ha proporcionado a otros investigadores los datos diagnósticos tan característicos que Pillat obtiene en sus enfermos orientales. Por otra parte, en nuestras razas aborígenes, y aun en muchos mestizos, la pigmentación de la conjuntiva es habitual; constituye un carácter racial relacionado con el color del tegumento y no puede ser utilizada con fines diagnósticos.

Investigaciones de Kruse.—Kruse recuerda que en estado normal la conjuntiva se deja penetrar por el haz luminoso del biomicroscopio y que tanto ella como el espacio que la separa de la esclerótica aparecen transparentes a la observación (Fig. 1). El tejido subconjuntival semeja, según la expresión de Kruse, “una suspensión de copos finos en un medio transparente”, que no impide ver con claridad, a su través, los vasos profundos situados sobre la esclerótica.

En las avitaminosis incipientes ocurre el engrosamiento y la opacificación conjuntival. En el primer período el tejido subconjuntival aparece al examen microscópico “como una suspensión densa de copos en un medio turbio; los vasos profundos se observan velados (estado de “translucidez” de Kruse) (Fig. 2). En un segundo período la conjuntiva no deja ya pasar la luz y se pierde por completo la visibilidad del espacio subconjuntival y de los vasos que contiene (estado de “opacidad” de Kruse) (Fig. 3).

Kruse describe, además, las siguientes alteraciones macroscópicas de la conjuntiva que corresponderán a un grado avanzado de la carencia, aunque sin alcanzar, todavía, la fase de la xerosis conjuntival:

- a).—Modificaciones en el color de la membrana, que adquiere un tono marfil, crema o ligeramente verdoso.
- b).—Modificaciones macroscópicas en su espesor, que dan lugar a la aparición de engrosamientos en banda, de pliegues concéntricos al limbo o de lo que él llama “puntos conjuntivales”; zonas en relieve, bien limitadas, que no se pueden diferenciar, por su descripción, de la pinguécula de generación hialina del tejido subepitelial de la con-

DIAGNOSTICO DE LA AVITAMINOSIS A INCIPIENTE

Examen de la conjuntiva con el biomicroscopio.

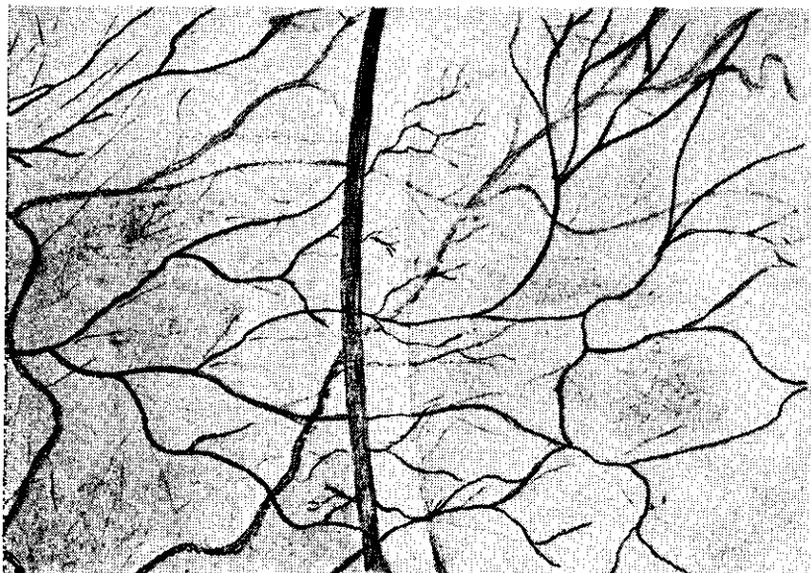


Figura 1

Aspecto en estado normal (Kruse)

DIAGNOSTICO DE LA AVITAMINOSIS A INCIPIENTE

Examen de la conjuntiva con el biomicroscopio.

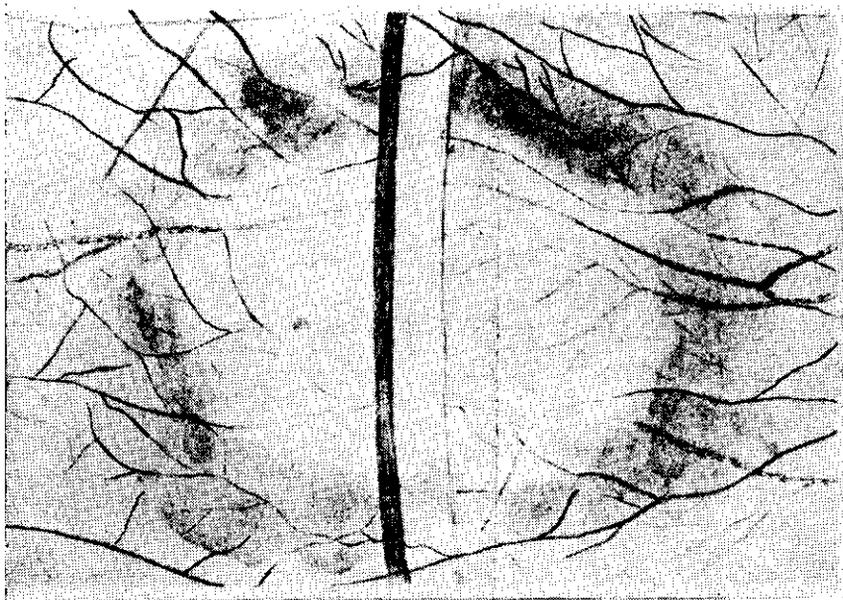


Figura 2

Aspecto en el primer periodo de la avitaminosis incipiente. Estado de "translucidez" de Kruse.

DIAGNOSTICO DE LA AVITAMINOSIS A INCIPIENTE

Examen de la conjuntiva con el biomicroscopio.

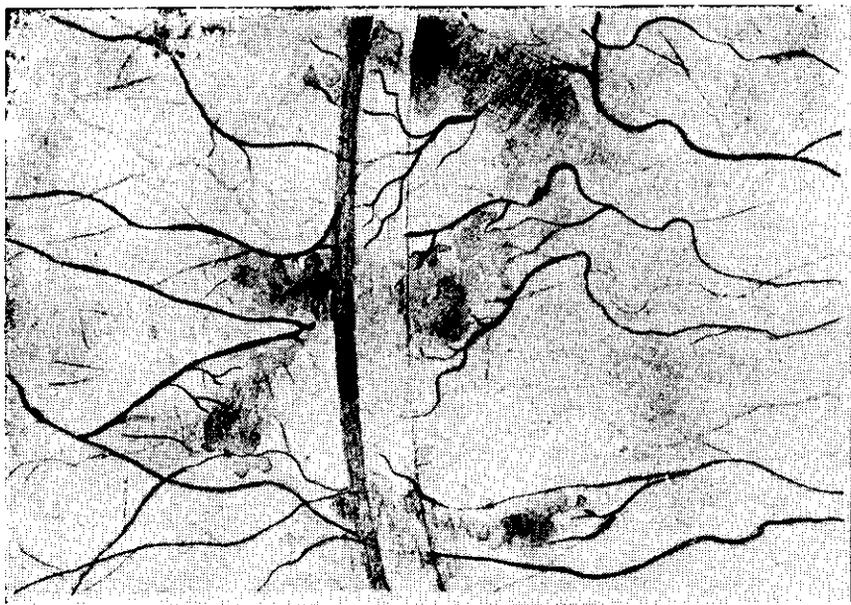


Figura 3

Aspecto en el segundo periodo de la avitaminosis incipiente. Estado de "opacidad" de Kruse.

juntiva, hasta ahora no relacionada con la avitaminosis A.

- c).—Modificaciones en la vascularización, que describe con caracteres vagos y se esfuerza en diferenciar de las que acompañan a la arriboflavinosis.

Kruse sostiene que estas lesiones conjuntivales son más características de la avitaminosis y más precoces que la alteración del sentido luminoso, explorada al biofotómetro.

Llama la atención, sin embargo, que por el examen de 143 individuos sanos tomados al azar encuentre las lesiones macroscópicas en el 45 por ciento y las microscópicas en otro 54 por ciento de los casos; es decir, que la casi totalidad de los examinados presentaría evidencias de avitaminosis A.

La administración de dosis enormes de vitamina A (100,000 U.I. al día) a un lote de sus enfermos le ha permitido obtener, únicamente, nueve curaciones y varias mejorías (no precisa cuántas), pero sólo después de varios meses de tratamiento ininterrumpido.

Difiere esto tanto del comportamiento habitual de las avitaminosis ante la terapéutica específica, que el mismo Kruse se esfuerza en hallarle una explicación. Insinúa que cuando aparecen las manifestaciones oculares de prexerosis la lesión de todos los epitelios tegumentarios debe ser tal que su regeneración sólo pueda tener lugar muy lentamente.

Recordaré, sin embargo, que las verdaderas lesiones de xerosis conjuntival, que manifiestan un estado más avanzado de la carencia, desaparecen en unos cuantos días al administrar dosis mucho menores de vitamina A.

Dosificación sanguínea de la vitamina A y de los cuerpos carotinoides.

De los distintos procedimientos para la dosificación de la vitamina A (espectrográfico, químico, fotométrico, etc.), se utiliza en la sangre el tratamiento con un reactivo de tricloruro de antimonio (reacción de Carr y Price) y la cuantificación del color

azul así obtenido por el fotocolorímetro. La titulación resulta químicamente muy exacta.

Puede verificarse, también, por un procedimiento químico y fotocolorimétrico la dosificación precisa de los carotenos.

Ya veremos, por el estudio de nuestros casos clínicos, hasta qué punto la proporción sanguínea de vitamina A y de sus pro-vitaminas guarda relación con el estado funcional y anatómico del órgano de la visión.

Estudio comparativo de los tres procedimientos: biofotométrico, biomicroscópico y químico.

Material de estudio:

Comprende 50 individuos de los dos sexos, en edades que varían de los 6 a los 54 años, de raza blanca, mestiza o indígena y de ocupaciones e ingresos económicos muy disímolos (obreros, escolares, amas de casa y profesionistas).

Método:

En 48 de los 50 individuos se practicó la exploración biofotométrica, el examen biomicroscópico de la conjuntiva y la titulación sanguínea de la vitamina A y de los carotenos; en dos de ellos, por existir lesiones corneanas (no relacionadas con la vitamina A), no fué posible llevar a cabo la biofotometría.

Por carecerse de valores normales calculados entre nosotros para la vitamina A y los carotenos sanguíneos, utilizaré las cifras norteamericanas: 100 II. I. de vitamina A y más de 100 γ de caroteno en los adultos; y 60 II. I. y más de 60 γ de carotenos en los niños.

Las curvas biofotométricas se han valorizado en comparación con la standard del aparato empleado (Biophotometer de Frober-Favor, Co.): en estado normal alcanzan la cifra 100 de la escala a los seis minutos de la prueba.

Para cuantificar, hasta cierto punto, el estado de la conjuntiva bulbar, se ha dividido en ocho zonas (ángulos interno y externo; supra e infra corneanas interna, media y externa); se ha

atribuído un valor convencional de 100 a la membrana completamente transparente y restado veinte unidades por cada zona "opaca" y diez por cada área "translúcida" (de menos valor diagnóstico).

Resultados:

Distribuiré, para empezar, los casos clínicos en tres grupos:

Grupo A:—Individuos normales y sujetos a alimentación aparentemente normal: 10 sujetos.

Grupo B:—Individuos con alteraciones hasta ahora no relacionadas con la vitamina A y alimentación aparentemente normal: 4 sujetos.

Grupo C:—Individuos con alteraciones clínicamente relacionadas en forma evidente con la vitamina A; o con afecciones que evidentemente deben dar lugar a ella; o con alimentación ostensiblemente insuficiente; 36 sujetos.
(1).

Como el grupo B queda constituido, tan sólo, por cuatro individuos, se ha creído conveniente no utilizarlo en los cálculos parciales.

Grupo A:

Biofotometría:

Media aritmética	de 81 a 85
Coefficiente de variación	12.14%
Desviación standard	10.24
Error standard	3.24

Interpretación: Valores un poco bajos, pero bastante uniformes: con una dispersión moderada alrededor de la media.

Biomicroscopía:

Media aritmética	83.50 (2)
Desviación standard	9.95
Coefficiente de variación	11.91%
Error standard	3.11

Interpretación: Valores un poco bajos, pero uniformes, con una dispersión moderada alrededor de la media.

(1) Ver el cuadro de las historias clínicas desarrolladas.

(2) Correspondería a una conjuntiva con seis zonas transparentes, una opaca y una translúcida.

Titulación sanguínea de la vitamina A:

Media aritmética	de 111 a 115 U.I.
Desviación standard	28.54
Coefficiente de variación	16.37%
Error standard	9.03

Interpretación: Valores altos pero menos uniformes que en las exploraciones anteriores: con una dispersión mayor, aunque todavía moderada, alrededor de la media.

Titulación sanguínea de los carotenos:

Medida aritmética	de 166 a 175 γ
Desviación standard	78
Coefficiente de variación	46%
Error standard	24.86

Interpretación: Valores altos pero sin uniformidad: enorme dispersión alrededor de la media: Debo admitir, sin embargo, que el gran error standard obtenido resta valor a estas conclusiones.

En resumen: coinciden los datos proporcionados por el estudio biofotométrico y el biomicroscópico: cifras un poco bajas pero uniformes. Difiere de ellos la titulación sanguínea de la vitamina A: cifras normales, aunque menos uniformes. Por la falta de uniformidad no es utilizable en nuestro lote, con fines diagnósticos, la dosificación sanguínea de los carotenos.

Grupo C:**Biofotometría:**

Media aritmética	de 71 a 75
Desviación standard	28.28
Coefficiente de variación	38.62%
Error standard	5.91

Interpretación: Cifras bajas y poco uniformes; con una dispersión bastante elevada alrededor de la media.

Biomicroscopía: (1)

Media aritmética	78 (2)
Desviación standard	16.60

(1) Se excluyen los casos de sujetos hipoalimentados que padecen de conjuntivitis primaveral pues sus lesiones conjuntivales no permiten el estudio biomicroscópico a la manera de Kruse.

(2) Correspondería a una conjuntiva con seis zonas transparentes y dos opacas.

Coefficiente de variación	21.28%
Error standard	3.32

Interpretación: Cifras bajas y de regular uniformidad, con una dispersión todavía moderada alrededor de la media.

Titulación sanguínea de Vitamina A:

	Adultos:	Niños:
Media aritmética	de 81 a 90 U.I.	de 51 a 60 U.I.
Desviación standard	70.41	28
Coefficiente de variación ..	87.17%	50%
Error standard	51	8.85

Interpretación: Cifras muy ligeramente bajas pero sin ninguna uniformidad; enorme dispersión alrededor de la media. El gran error standard del grupo de los adultos le priva de valor interpretativo.

Titulación de los carotenos en la sangre:

	Adultos:	Niños:
Media aritmética	de 111 a 110 γ	de 71 a 80 γ
Desviación standard	74.94	53.61
Coefficiente de variación ..	72.75%	74.45%
Error standard	14.73	16.96

Interpretación: Cifras altas pero carentes de uniformidad; enorme dispersión alrededor de la media.

En resumen, han bajado en forma proporcional las cifras medias biofotométrica y biomicroscópica (en comparación con el lote normal), pero la dispersión de los valores individuales alrededor de la media es considerablemente mayor, lo que les resta importancia diagnóstica. La cantidad sanguínea media de vitamina A y de carotenos se conserva alta, pero tan privada de uniformidad que carece de valor diagnóstico.

Permítaseme, ahora, enfocar desde un punto de vista distinto los resultados de la exploración de los sujetos, reagrupándolos en la siguiente forma:

Grupo D: Individuos con proporción sanguínea normal de vitamina A: 24 casos.

Grupo E: Sujetos con proporción sanguínea baja de vitamina A: 26 casos.

Veamos los resultados de la exploración biofotométrica y biomicroscópica en los dos grupos.

Grupo D:

Biofotometría:

Media aritmética	de 76 a 80
Desviación standard	24.12
Coefficiente de variación	30.69%
Error standard	5.26

Interpretación: Valores un poco bajos pero con dispersión elevada alrededor de la media.

Biomicroscopía:

Media aritmética	85.31 (1)
Desviación standard	4.81
Coefficiente de variación	5.54%
Error standard	1.20

Interpretación: Valores un poco bajos pero uniformes.

En resumen: a pesar de que la vitamina sanguínea es normal, los valores medios biofotométrico y biomicroscópico son bajos y de manera no proporcional, siéndolo más y sin uniformidad el primero. Una cantidad sanguínea normal de vitamina no permite, por lo tanto, suponer en un caso dado que la regeneración del púrpura visual o la conjuntiva se encuentren normales.

Grupo E:

Biofotometría:

Media aritmética	de 66 a 70
Desviación standard	22.18
Coefficiente de variación	32%
Error standard	4.41

Interpretación: Los valores son apenas inferiores a los del grupo anterior; su dispersión alrededor de la media es tan elevada como en él.

(1) Correspondería a una conjuntiva con cinco zonas transparentes, dos opacas y una translúcida.

Biomicroscopía:

Media aritmética	77 (1)
Desviación standard	14.33
Coefficiente de variación	18.31%
Error standard	4.49

Interpretación: Los valores medios son algo inferiores a los del grupo anterior; la variación de los casos individuales es un poco mayor.

En resumen: cuando la vitamina sanguínea es baja se encuentran valores biofotométricos y biomicroscópicos medios algo menores que cuando es normal; con una dispersión de los valores individuales moderada en la biomicroscopía y muy elevada y, por lo tanto, de poco valor diagnóstico en la biofotometría.

Conclusiones.

De la comparación de los procedimientos biofotométrico, biomicroscópico y químico en el diagnóstico de la avitaminosis A incipiente, se desprenden las conclusiones siguientes que asentamos (por no ser muy amplio el material estudiado) con carácter provisional:

- 1a. En el lote de los individuos normales y sujetos a una alimentación aparentemente suficiente los valores biofotométrico y biomicroscópico (a la manera de Kruse) son menores que los norteamericanos, pero proporcionales y bastante uniformes. La dosificación sanguínea de la vitamina A y de los carotenos da cifras altas, pero con una dispersión tal de los valores individuales alrededor de la media, que los vuelve poco utilizables para el diagnóstico.
- 2a. En el lote de los presuntos avitaminósicos los valores biofotométrico y biomicroscópico han bajado proporcionalmente, al mismo tiempo que aumentado su dispersión alrededor de la media (lo que les confiere menos valor diagnóstico en los casos individuales). Las cifras sanguíneas medias de vitamina A y de carotenos se conservan, en cambio, en los límites normales, pero su variación individual es tan elevada, que las priva de todo valor diagnóstico.

(1) Correspondería a una conjuntiva con cinco zonas transparentes, dos opacas y una translúcida.

- 3a. De una manera general, los valores biomicroscópico y biofotométrico son mayores cuando la cantidad de vitamina sanguínea es normal que cuando es baja. Pero la diferencia de la media aritmética en uno y otro caso es moderada y la dispersión acentuada; lo que indica que no existe relación estricta, y ni siquiera habitual, entre la cantidad de vitamina A en la sangre y los estados anatómico y funcional del órgano de la visión.
- 4a. Ninguno de los tres procedimientos basta por sí solo para asegurar, en la totalidad de los casos, la existencia de la avitaminosis A. El método biofotométrico y el biomicroscópico parecen pecar por exceso: con relativa frecuencia acusan alteraciones en la regeneración del púrpura visual y lesiones conjuntivas (según el criterio de Kruse) en individuos clínicamente sanos, sujetos a dieta suficiente y en los que la dosificación sanguínea de la vitamina y los carotenos arroja cifras normales.

La dosificación sanguínea de la vitamina y de las provitaminas, impecable desde el punto de vista químico, no guarda relación estricta con las manifestaciones clínicas de la carencia. No es raro, por ejemplo, hallar bajo el tenor vitamínico en individuos clínicamente normales y sujetos a una alimentación a cubierto de toda sospecha.

Es muy frecuente la ausencia de paralelismo entre los tres procedimientos ensayados, pudiendo asegurarse, de una manera general, que cuando la concordancia existe casi nunca llega al grado de ser cuantitativa; es decir, que a mayor retardo en la regeneración del púrpura visual, por ejemplo, correspondieran mayores lesiones conjuntivales y menor tasa de vitamina sanguínea.

- 5a. De lo anterior se desprende que el diagnóstico de la carencia vitamínica A sólo podrá deducirse del estudio clínico completo del enfermo: investigación de la dieta alimenticia, de las funciones digestivas, exploración oftalmológica y clínica general, auxiliadas por el estudio biofotométrico, el biomicroscópico y la dosificación sanguínea de la vitamina y las provitaminas. Aquí, como en el resto

de la práctica médica, es el criterio clínico y no determinado aparato o procedimiento de laboratorio el que debe decir la última palabra en la elaboración diagnóstica.

BIBLIOGRAFIA

- Eckardt Robert E. and Johnson Lorand V.—A comparison of two methods of measuring dark adaptation. *The Journal of Pediatrics*. Vol. 18, No. 2. Febr., 1941.
- Granit Ragnar.—Process of adaptation in the vertebrate retina in the light of recent photochemical and electrophysiological research. *Documenta Ophthalmologica*. Masson et Cie. Paris, 1938.
- Juhasz-Schaffer A.—Le vitamina nei loro rapporti con l'Ottalmologia. *Documenta Ophthalmologica*. Masson et Cie. Paris, 1938.
- Hecht Selig.—La base chimique et structurale de la vision. Hermann et Cie. Paris, 1938.
- Karrer P.—Die bedeutung die Carotinoide fur die Augen. *Documenta Ophthalmologica*. Masson et Cie. Paris, 1938.
- Kruse H. D.—Ocular manifestations of avitaminosis A. *Public Health Reports*. Vol. 56, No. 26, June, 1941.
- Ortega, Miguel.—Vitaminas como biocatalizadores. *Revista de Occidente*. Madrid, 1939.
- Pillat A.—Production de pigment dans la conjonctive dans l'héméralopie, la préxerosis, la xerosis et la keratomalacie de l'adulte. *Archives of Ophtalmology* (Extr. *Annal. d'Ocul.*, Janvier, 1934).
- Pillat A.—Recherches anatomopathologiques sur la pigmentation de la conjonctive chez l'adulte par suite de carence de vitamine A. *Graefe's Archives fur Ophthalmologie*. (Extr. *Annal. d'Ocul.* Mai, 1935).
- Pillat A.—Teneur physiologique en pigment de la conjonctive chez les chinois. *Archives of Ophthalmology*. (Extr. *Annal. d'Ocul.*, Acut, 1935).
- Puig Solanes M.—Las vitaminas en Oftalmología. *Revista Médica del Hospital General*. Año III, No. 13, Agto. 15 de 1941.
- Santos Ruiz A.—Vitaminas. Madrid, 1941.