

# La Hipervitaminosis A: una enfermedad multisistémica

*Hypervitaminosis A: a multisystem disease.*

OSCAR MARINO ALARCÓN-CORREDOR

Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, 5101 Venezuela.

Recibido Mayo 2007 - Aceptado Junio 2007

## RESUMEN

La vitamina A (holo-*trans*-retinol), una vitamina liposoluble, es un nutriente esencial para humanos y animales porque no puede ser sintetizada *de novo*. La toxicidad (hipervitaminosis) sólo parece ocurrir cuando la cantidad de vitamina A consumida o administrada intramuscularmente excede la capacidad de combinación o unión de la proteína fijadora de retinol (RBP). La combinación de una absorción relativamente rápida con una baja depuración plasmática puede producir la toxicidad aguda (hipervitaminosis A aguda) a las pocas horas después ser consumida o inyectada una dosis del compuesto lo suficientemente alta. Al contrario, la toxicidad crónica (hipervitaminosis A crónica) aparece cuando dosis más pequeñas de retinol se administran durante un periodo más prolongado, de meses a años. La hipervitaminosis A se ha observado tanto en niños como en adultos. En la mayoría de los casos, cuando el consumo se suspende muchos de los síntomas mejoran en una semana aproximadamente y la recuperación total generalmente se logra en semanas a meses. El consumo de dosis altas de vitamina A durante periodos prolongados puede determinar un cuadro clínico con diversos y variados signos y síntomas. Por esta razón, el clínico debe realizar una historia alimentaria y considerar el diagnóstico de hipervitaminosis A en un paciente (particularmente en niños) con signos y síntomas vagos inexplicables que pueden ser consistentes con esta condición.

## PALABRAS CLAVES

vitamina A, retinol, hipervitaminosis A, niños, adultos

## ABSTRACT

Vitamin A (all-*trans*-retinol), a fat-soluble vitamin, is an essential nutrient for humans and animals because it cannot be synthesized *de novo*. Toxicity

(hypervitaminosis) appears to occur only when the amount of vitamin A exceeds the binding capacity of serum retinol-binding protein (RBP). The combination of a relatively rapid absorption with a low clearance can produce acute toxicity within hours after sufficiently high doses of vitamin A and, chronic toxicity after prolonged intake of substantially smaller doses of retinol. Hypervitaminosis A has been observed in both children and adults. In most cases, when the intake is discontinued many symptoms are relieved within about a week, and full recovery usually follows within weeks or months. Ingestion of high doses of vitamin A for prolonged periods can lead to a clinical picture with diverse and variable signs and symptoms. Thus, clinician should obtain a dietary history and consider the diagnosis of hypervitaminosis A in a patient (particularly a young child) with vague unexplained signs and symptoms that may be consistent with this condition.

## KEY WORDS:

vitamin A, retinol, hypervitaminosis A, children, adults

## INTRODUCCIÓN

### Vitamina A. Funciones.

La vitamina A (holo-*trans*-retinol), una vitamina liposoluble, es un nutriente esencial para animales y humanos porque no puede ser sintetizada *de novo*. La molécula participa en todos los procesos normales de proliferación y diferenciación celular. En especial, la vitamina A, y sus derivados naturales: el retinal y el ácido retinoico, se requieren en diversos procesos como: la embriogénesis, la visión, la reproducción, el desarrollo esquelético, la morfogénesis, el mantenimiento de las membranas celulares y de los tejidos epiteliales, la hemopoyesis, la depuración de los radicales libres, la respuesta inmune y la protección contra diversos tumores (Chataing y Alarcón, 2005;

Perrotta et al., 2002). La vitamina A se almacena principalmente en el hígado y se transporta en el plasma unida a una proteína específica, la proteína fijadora o transportadora de retinol (RBP), que se sintetiza a nivel hepático (Perrotta et al., 2002; Bendich y Langseth, 1989).

La ingesta mínima recomendada (RDA) para la vitamina A varía de 1.242 UI (375 µg de retinol) para lactantes hasta 3.300 UI (1000 µg de retinol) para adultos.

### Concepto y clasificación de la hipervitaminosis A

La toxicidad (hipervitaminosis) sólo ocurre cuando la cantidad de vitamina A consumida o administrada intramuscularmente excede la capacidad de combinación o unión de la RBP. La combinación de una absorción relativamente rápida con una baja depuración plasmática puede producir la toxicidad aguda (hipervitaminosis A aguda) a las pocas horas después ser consumida o inyectada una dosis del compuesto lo suficientemente alta. Al contrario, la hipervitaminosis A crónica aparece cuando dosis más pequeñas de vitamina A se administran durante un periodo más prolongado, de meses a años (Perrotta et al., 2002). Por consiguiente, la hipervitaminosis A desde el punto de vista clínico se clasifica en aguda y crónica, tanto en los animales experimentales como en los humanos.

### Mecanismo de producción de la hipervitaminosis A.

Las bases fisiopatológicas de la hipervitaminosis A han sido aclaradas por Smith y Goodman (1976). La vitamina A se libera normalmente de los depósitos hepáticos como retinol unido a su proteína transportadora (RBP). En esta forma, la vitamina A se entrega a los tejidos periféricos donde se libera de la RBP para su utilización celular. En la hipervitaminosis A, la capacidad de la RBP para transportar el retinol se sobrepasa y el exceso del compuesto comienza a circular como ésteres de retinilo, unidos inespecíficamente a las lipoproteínas plasmáticas. Cuando se entrega a los tejidos periféricos de esta manera no fisiológica, la vitamina A en exceso tiene una acción directa sobre la permeabilidad de las membranas lisosomales (Dingle y Lucy, 1961) y mitocondriales de hígado de rata. Los lisosomas alterados liberan, a su vez, diversas enzimas hidrolíticas ácidas (hidrolasas ácidas: manosidasas, catepsinas, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, fosfatasa, glucosidasas, proteasas, β-glucuronidasa y sulfatasa, entre otras) en el citoplasma y producen el daño celular y tisular. Dingle (1963) comprobó que este complejo enzimático es el responsable de muchos de los cambios observados en los tejidos tratados con dosis excesivas de vitamina A. Por otro lado, las interacciones de los retinoides (vitamina A y derivados naturales) con sus

receptores nucleares pueden jugar un papel muy importante en este proceso de toxicidad, modificando la expresión de los genes (Glass et al., 1991; Sport y Roberts, 1991),

### La hipervitaminosis A como problema de salud

A diferencia de la carencia de vitamina A, la hipervitaminosis A no se considera un problema de salud en ninguna región del mundo. Desde 1850 hasta 1978 existen informes separados de un total de 579 casos (Bauernfeind, 1980). Sin embargo, existe el peligro creciente que la hipervitaminosis A se este transformando en un problema clínico de frecuencia creciente y de alto riesgo en los diversos países occidentales desarrollados y no desarrollados, debido a la automedicación y a la sobreprescripción, ya que la vitamina se puede obtener comercialmente sin prescripción facultativa a concentraciones de "megadosis" de 25.000 a 50.000 UI y se añade a diversos alimentos consumidos habitual y particularmente por infantes y niños jóvenes. Incluso, la publicidad sobre la utilidad de los productos relacionados y/o derivados de la vitamina A para el tratamiento de diversos procesos (por ej., cutáneos, oculares, renales, ginecológicos, al igual que para el catarro común, en un intento de mejorar la respuesta inmunológica del huésped) o en la posible prevención del cáncer (especialmente del colon, recto y pulmón), puede llevar a un exceso de consumo por parte de un público no bien informado sobre el peligro de la vitamina A administrada a dosis elevadas (Goodman, 1984). No se puede olvidar el hecho que la vitamina A tiene una vida biológica larga y se bioacumula, lo cual puede favorecer el proceso de toxicidad. De los casos publicados de intoxicación crónica por vitamina A se calcula que hubo un retardo de hasta 7 años entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico. Los médicos, al igual que los pacientes, habitualmente ignoran los efectos tóxicos de la sobredosis por vitamina A y sus manifestaciones multisistémicas son engañosas ya que ellas pueden imitar otras enfermedades, determinando graves errores de diagnóstico. Por esta razón, el médico debe obtener una historia de los hábitos alimentarios y considerar el diagnóstico de hipervitaminosis A en un paciente (especialmente en niños jóvenes) con signos y síntomas vagos sin explicación que pueden ser consistentes con esta condición. Con el diagnóstico precoz se puede obtener una remisión completa de las anomalías, por lo cual es de gran importancia que el médico, y los integrantes del equipo de salud, tengan en mente esta situación clínica (Lippe et al., 1981).

### Hipervitaminosis A en animales

La hipervitaminosis A en animales experimentales, que fue la primera y ha sido la mejor estudiada, suministra un mejor conocimiento bioquímico sobre la interacción del exceso de retinol con otros nutrientes *in vivo* y sobre su función normal. En este sentido, los efectos de la hipervitaminosis A experimental proporcionan un punto de partida para la investigación fundamental en la bioquímica de la vitamina A. Los experimentos en animales de laboratorio, a los cuales se les administran dosis altas de vitamina A no sólo han ayudado a definir los signos clínicos de la enfermedad sino que, algo de mayor importancia, han proporcionado material para el estudio de los cambios fisiológicos, químicos e histológicos inducidos por la sobredosis con esta sustancia considerada habitualmente no perjudicial (Nieman y Klein-Obbink, 1954). Aunque, los resultados obtenidos en animales tratados con dosis altas de vitamina A no pueden ser definitivamente extrapolados al hombre, estos hallazgos deben ser tomados en cuenta como indicadores de la posible ocurrencia de efectos similares en los humanos (Hathcock et al., 1990).

Los primeros informes sobre los efectos tóxicos del exceso de vitamina A aparecieron en los años 20, cuando Takahashi et al. (1925) administraron a ratas blancas un concentrado rico en vitamina A. Entre 4-6 días, tras la administración del concentrado, los animales presentaron caída del pelo. A los 5-8 días, se observó la presencia de conjuntivitis, rinitis hemorrágica y diarrea y al cabo de 5-19 días, los animales fallecieron. En experimentos realizados en 1933, se notó en los animales tratados con vitamina A cambios inflamatorios en los ojos, exoftalmos bilateral, cese del crecimiento, fracturas óseas espontáneas, cambios tróficos en la piel y caída del pelo. Cuando se suspendió la administración de la vitamina, los animales se recuperaron y ganaron peso (von Drigalski, 1933). A partir de esta fecha han aparecido en la literatura mundial un gran número de informes y publicaciones sobre las manifestaciones clínicas y experimentales determinadas por la hipervitaminosis A en animales y humanos.

Al igual que con otras sustancias, el nivel con el cual se puede producir la toxicidad depende de la edad y del peso de los animales, del tiempo de administración de la vitamina, de la susceptibilidad de las diferentes especies animales, de si se administran dosis únicas o múltiples, y de la vía de administración. En la rata, de acuerdo con las experiencias de Moore y Wang (1945), la dosis tóxica oscila entre 30.000 y 100.000 UI de vitamina A/día, con un promedio de 50.000 UI, cuando se administra parenteralmente.

Las manifestaciones clínicas determinadas por la

hipervitaminosis A aguda en las diferentes especies animales, en especial en la rata (Nieman y Klein-Obbink, 1954; Rodahl, 1950) consisten en cambios en la piel, pérdida del apetito, pérdida del peso, disminución del ingreso acuoso, deshidratación, caída fácil del pelo, irritabilidad, hemorragias internas y externas, infecciones conjuntivales, fracturas espontáneas y muerte de los animales. La hemorragia es una de las manifestaciones típicas en los animales experimentales (Rodahl 1950). Puede ser subcutánea o intramuscular, aunque en la mayoría de los casos el proceso se localiza a nivel pulmonar y visceral y puede determinar la muerte, cuando es muy intensa. En humanos con hipervitaminosis A crónica también se ha detectado la presencia de hemorragias (Bartolozzi y Bernini, 1970; Bergen y Roels, 1965).

En ratas, la hipervitaminosis A disminuye el peso del hígado, del bazo y de las suprarrenales e incrementa su contenido de grasa (Alarcón, 1973). En monos jóvenes tratados con una dosis única intramuscular, equivalente a 300 mg de retinol (1.000.000 UI)/kg de peso, se observa una debilidad creciente, dificultad para respirar, coma y muerte; en algunos casos precedida por convulsiones (Macapinlac y Olson, 1981). En diversas especies animales, el exceso de vitamina A determina alteraciones histológicas y enzimáticas a nivel pulmonar (Alarcón-Corredor et al., 2000), incrementa el contenido renal de grasas neutras y de fosfolípidos con disminución de los mucopolisacáridos ácidos y de las nucleoproteínas (Alarcón et al. 1997), modifica la actividad enzimática renal (Alarcón et al., 1998), altera las concentraciones séricas (Alarcón et al., 1987) y hepáticas (Alarcón et al., 1994) de Na, K, Mg, Fe, Zn y Cu e incrementa el contenido hepático de fósforo y de fosfolípidos (Alarcón et al., 1996).

### Hipervitaminosis A crónica en animales

La toxicidad crónica en animales tratados con vitamina A ha sido ampliamente descrita en la literatura (Nieman y Klein-Obbink, 1954). La hipervitaminosis, en ratas, se produce mediante la administración de 3 mg (10.000 UI)/d de retinol, durante 2 semanas hasta 3 meses.

Las manifestaciones se caracterizan por:

- a) lesiones cutáneas
- b) efectos sobre los órganos internos que incluyen infiltración y degeneración grasa en hígado, bazo, corazón y riñón. Hipertrofia testicular y focos extensos de fibras miocárdicas degeneradas se han observado en ratas tratadas con 10.000 a 20.000 UI de vitamina A (3 a 6 mg de retinol) durante 3 meses (Nichele y Carlino, 1953)
- c) alteraciones en la química sanguínea, caracterizadas por anemia, hiperlipemia e hipercolesterolemia transitorias, conjuntamente con hipertrigliceridemia

d) efectos sobre el sistema esquelético, a tal punto que ratas alimentadas con 8.5-13.6 mg (28.300-45.300 IU) de retinol/d, presentan alteraciones en la marcha y fracturas, después de una semana de tratamiento. La mineralización ósea es normal, como lo demostró la determinación de las cenizas óseas; en este caso, la toxicidad se asoció con la formación o destrucción de la matriz ósea. Cambios histopatológicos óseos se han observado por el exceso de retinol, que producen una cortical delgada y frágil y determinan la fractura ósea (Nieman y Klein-Obbink, 1954); y,  
e) efectos teratógenos.

**Hipervitaminosis A en humanos**

La forma aguda de la enfermedad en niños, como la describieron Marie y Sée (1954) y los casos de adultos, representados por muchos exploradores árticos, se presenta primariamente con manifestaciones del sistema nervioso central debidas a un brusco y marcado incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto es evidente a las pocas horas de ingerir una dosis única de vitamina A en el orden de 300.000 UI (100 mg de retinol) para un niño, y de dosis  $\geq 660.000$  UI ( $\geq 200$  mg de retinol) en adultos. La presentación de los síntomas clínicos varía con la dosis y la duración de la exposición así como con la edad del individuo. En particular, en los primeros meses de vida el cuadro clínico de intoxicación por retinol difiere de los otros períodos de la vida, y un diagnóstico correcto puede, por consiguiente, ser difícil (Silverman et al., 1987).

El ingreso diario recomendado en el primer año de vida es 1500 UI/día. Los niños se pueden intoxicar con ingresos diarios totales de vitamina A menores que los necesarios para causar efectos adversos en los adultos. En niños, el cuadro clínico (conocido como síndrome de Marie-Sée) se presenta como una hidrocefalia aguda, con marcado abombamiento de las fontanelas, acompañado de náuseas, vómitos, fatiga, anorexia, y agitación o somnolencia, pero sin evidencias de irritación meníngea o de signos neurológicos focales. En cada caso la recuperación es rápida y completa tras la supresión de la vitamina.

Las publicaciones sobre la forma aguda en adultos proceden principalmente de las regiones árticas y están relacionadas con el consumo de hígado de oso polar, que contiene varios millones de unidades de vitamina A/g. Los síntomas se inician a las pocas horas tras la ingesta y se manifiestan por una cefalea violenta y localizada en la frente y en los ojos, acompañada de náuseas, vómitos, vértigo, somnolencia, irritabilidad, etc., todas supuestamente relacionadas con un marcado incremento en la presión del LCR. También, muchos exploradores notaron descamación de la piel,

generalizada o localizada, alrededor de los labios, evidente al segundo día (Cleland y Southcott, 1969).

En una familia intoxicada con vitamina A tras la ingestión de hígado de tiburón se observó severo dolor de cabeza, vértigos, náuseas y vómitos. La recuperación fue rápida y completa. A las 36 horas de la comida, se inició la descamación de la piel, que posteriormente se generalizó (Lonie, 1950). En la literatura se cita el caso de un hombre que consumió 6.000.000 unidades de vitamina A/día durante cinco días. En ese momento el sujeto estaba muy enfermo, quejándose principalmente de vértigos. Al cesar el consumo de vitamina A, el paciente se recuperó rápidamente y volvió a la normalidad al cabo de diez días (Rodahl y Moore, 1943). Hillman (1956) observó en un adulto con hipervitaminosis A, inducida experimentalmente, la presencia de síntomas agudos como anorexia, náuseas, cefalea severa que duró 10 días, seguido de un desarrollo gradual de prurito, cambios cutáneos, dolor y sensibilidad en los huesos largos, característicos de la enfermedad crónica. En 1973, Furman publicó el caso de una intoxicación aguda por vitamina A, en una mujer de 28 años de edad, tras la ingestión de 1.300.000 UI de acetato de vitamina A, para el tratamiento de una quemadura solar. Los síntomas incluyeron náuseas, vómitos, dolor de cabeza violento e intenso, visión borrosa asociada con edema de papila y descamación de la piel, similar a lo descrito por los exploradores árticos.

En la tabla 1 se resumen los signos y síntomas de la hipervitaminosis A aguda en niños y adultos.

**Tabla 1**  
Signos y síntomas de toxicidad aguda por la vitamina A

NIÑOS	ADULTOS
Anorexia	Dolor Abdominal
Abombamiento de las fontanelas	Anorexia
Adormecimiento	Visión borrosa
Presión intracraneal aumentada	Adormecimiento
Irritabilidad	Dolor de cabeza
Vómitos	Hipercalcemia
	Irritabilidad
	Debilidad muscular
	Náusea, vómitos
	Neuritis periférica
	Descamación de la piel

REFERENCIAS: Millery Hayes (1982); Bauernfeind (1980)

### Hipervitaminosis A crónica en humanos

La hipervitaminosis A crónica que, por lo general, refleja el mal uso de los suplementos, puede presentarse con la ingesta repetida de vitamina A en cantidades de hasta 10 veces las dosis diarias permitidas de 4,2 mg de retinol (14.000 UI) para un lactante o de 10 mg de retinol (33.000 UI) para un adulto. La respuesta al exceso crónico es muy variable en cada persona. Los síntomas desaparecen en semanas o meses cuando los suplementos se suspenden.

En 1944 se informó el primer caso de hipervitaminosis A crónica en un niño (Josephs, 1944). En 1947 se describió un caso similar (Toomey y Morissette, 1947). La mayoría de los casos se presenta entre el segundo y el tercer año de vida, tras una ingesta prolongada y excesiva de vitamina A. Los rasgos más prominentes están caracterizados por engrosamiento cortical de los huesos, tumefacción dolorosa de las extremidades, irritabilidad, prurito, hepatoesplenomegalia, limitación de los movimientos o incapacidad para mantenerse de pie, pelo áspero y frágil, fisuras de los labios, estreñimiento y dificultad para ganar peso (Miller y Hayes, 1982; Bauernfeind, 1980).

Perrotta et al. (2002) publicaron el caso de un infante de 3 meses de edad, quien presentó signos clínicos de intoxicación por retinol, incluyendo anemia severa y trombocitopenia, tras la administración oral de 62.000 UI de vitamina A/día durante 80 días. En este caso, la médula ósea mostraba un número marcadamente reducido de células eritroides y de megacariocitos. Como dato curioso, Mahoney et al. (1980) publicaron un caso de intoxicación crónica por vitamina A en dos gemelas alimentadas con 120 g de un homogenato de hígado de pollo, durante 4 meses.

A continuación se citan algunos casos publicados de hipervitaminosis A crónica en adultos, que revelan las características multisistémicas de la enfermedad, que pueden llevar a diagnósticos y tratamientos erróneos.

Sulzberger y Lazar, en 1951 describieron el caso de una mujer de 44 años, quien en un esfuerzo para prevenir "los resfríos," ingirió 600.000 unidades de vitamina A/día durante dieciocho meses, complementada ocasionalmente con dosis de 1 a 2 millones de unidades. Sus manifestaciones clínicas incluyeron periodos menstruales de duración más corta y poco flujo; dolores osteoarticulares generalizados; úlceras y fisuras en las esquinas de la boca y aberturas nasales; piel áspera y seca con descamación escamosa; pigmentación peculiar; pérdida excesiva del pelo; prurito generalizado; sudores nocturnos y exoftalmos. Los rayos X de los huesos largos y de las articulaciones revelaron rasgos normales, y las cefaleas no formaron parte de la sintomatología.

Bifulco, en 1953, describió el caso de una mujer, de cincuenta y dos años, con una historia de cuatro años de ingesta diaria de 100.000 unidades de vitamina A. Después de un año con este régimen, se presentó insomnio y apatía. Concomitantemente, pérdida del cabello, rigidez y dolor en las articulaciones y exoftalmos. Debido a una posible infección dental, se extrajeron los dientes con la aparición de una hemorragia severa. También se observó anorexia, marcada pérdida de peso y sangramiento espontáneo por la nariz. Las reglas irregulares, aproximadamente un año después del inicio de la ingestión de la vitamina, cesaron en los siguientes dos años. Los ojos eran prominentes y pulsátiles y el fondo de ojo descubrió una pulsación anormal de las venas de la retina.

Gerber et al. (1954), por su parte, describieron el caso de una mujer blanca de 31 años de edad, que durante un periodo de 8 años y medio fue hospitalizada 10 veces debido a una intoxicación crónica por vitamina A. Antes de ser establecido el diagnóstico correcto de hipervitaminosis A se habían considerado los diagnósticos siguientes: tumor cerebral, meningitis serosa (para lo cual fue sometida a una descompresión subtemporal), encefalitis crónica, radiculoesfalitis viral, psiconeurosis y artritis infecciosa generalizada. Su cuadro clínico bizarro llevó a investigaciones adicionales para excluir la enfermedad de Addison, la dermatomiositis y una hepatitis. Durante todo este periodo a la paciente se le permitió continuar el consumo diario de 400.000 UI de vitamina A debido a sus supuestos efectos benéficos sobre la "ictiosis" cutánea. Cuando el diagnóstico clínico de hipervitaminosis A se estableció finalmente, se descubrió un nivel sérico de vitamina A en ayunas de 2.000 µg/dL, el valor de vitamina A más elevado que se ha encontrado. En este caso, las manifestaciones clínicas se reflejaron principalmente en piel y en los sistemas neurológico y esquelético.

Se han observado efectos teratógenos en fetos de mujeres que consumieron vitamina A en cantidades diarias de 25,000 UI durante el embarazo. Para más detalles, se recomienda al lector consultar los artículos de Azais-Braesco y Pascal (2000), Hathcock et al. (1990) y Bendich y Langseth (1989).

Es interesante señalar que, desde hace años, la vitamina A se considera una hepatotóxica (Rodahl y Moore, 1943). El espectro de la lesión hepática que resulta de la ingestión excesiva de vitamina A, por periodos prolongados, varía desde discretas elevaciones séricas de las enzimas hepáticas (Farell et al., 1977; Nagai et al., 1999; Cartmel et al., 1999; Anónimo, 1982), hepatomegalia con hipertensión portal (Russell et al., 1974) hasta una cirrosis franca (Babb y Kieraldo, 1978) dependiendo de la dosis y duración de la

exposición al retinol. El daño progresivo hepático ocurre con la ingestión continua de la vitamina (Jacques et al., 1979). La biopsia hepática en algunos de estos pacientes ha mostrado marcada fibrosis perisinusoidal, esclerosis de las venas centrales y obliteración del espacio de Disse, debido a la hipertrofia de las células de Ito (lipocitos), almacenadoras de grasa. Estas células son capaces de transformarse en fibroblastos y ser importantes en la patogénesis de la fibrosis hepática (Farell et al., 1977). La hipertrofia y proliferación de los lipocitos, inducida por la hipervitaminosis A, incrementa la resistencia en la vena porta, con la consiguiente hipertensión portal y ascitis. Para las personas interesadas en el tema recomendamos consultar los trabajos de Cláira y Titos (2004) y de Colakolu y Kükner (2003).

Recientemente, Genaro y Martini (2004) y Feskanich et al. (2002) llegaron a la conclusión que el consumo a largo plazo de una dieta rica en retinol favorece el desarrollo de osteoporosis y la producción de fracturas espontáneas de cadera en mujeres posmenopáusicas. El resumen de las manifestaciones de la hipervitaminosis A crónica se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2**  
**Signos y síntomas de la toxicidad crónica por la vitamina A**

#### **NIÑOS**

Alopecia, anorexia, dolor óseo y sensibilidad a la presión, abombamiento de las fontanelas, cráneotabes, fisura de las comisuras labiales, hepatomegalia, hiperostosis, cierre prematuro epifiseal, fotofobia, prurito, pseudotumor cerebri (hipertensión endocraneana benigna idiopática), descamación de la piel, eritema de la piel

#### **ADULTOS**

Alopecia, anemia, anorexia, ataxia, dolor óseo, anomalías óseas, uñas quebradizas, queilitis, conjuntivitis, diarrea, diplopía, sequedad de las membranas mucosas, disuria, edema, presión elevada del LCR, epistaxis, exantema, dermatitis facial, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, hepatomegalia, hepatotoxicidad, hiperostosis, insomnio, irritabilidad, alteraciones menstruales, dolor muscular, náuseas, balance nitrógeno negativo, alteraciones nerviosas, papiledema, petequias, polidipsia, prurito, pseudotumor cerebri, descamación de la piel, eritema superficial, piel escamosa, erupciones cutáneas, esplenomegalia, vómito, pérdida de peso, fatiga, hepatomegalia y función hepática anormal, ascitis a hipertensión portal, dolor y fragilidad ósea, pérdida de cabello (alopecia)

REFERENCIAS: **Bauernfeind (1980)**

### **CONCLUSIONES**

1. La hipervitaminosis A es una enfermedad multisistémica que puede alcanzar una proporción epidémica por muy diversas razones.
2. Al público en general se le debe advertir de los peligros de un excesivo consumo de vitamina A.

3. El consumo de dosis altas de vitamina A durante periodos prolongados puede determinar un cuadro clínico con diversos y variados signos y síntomas. Por esta razón, el clínico debe realizar una historia alimentaria y considerar el diagnóstico de hipervitaminosis A en un paciente (particularmente en niños) con signos y síntomas vagos inexplicables que pueden ser consistentes con esta condición.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Alarcón-Corredor OM, Arteaga de Vitoria F, Silva TM, Tauil-Bsereni E. 2000. **El pulmón en la hipervitaminosis A.** Rev Fac Farmacia 39: 71-6

Alarcón OM, Burguera JL, Burguera M. 1987. **Efecto de la hipervitaminosis A aguda sobre las concentraciones séricas de Na, K, Mg, Fe, Zn y Cu en ratas.** Arch Latinoamer Nutr. 37: 305-12

Alarcón OM, Burguera JL, Burguera M, Silva LTM, Ferrer F, Romero CTJ. 1994. **Effects of acute overdose of vitamin A on the hepatic content of K, Na, Mg, Fe, Cu and Zn, in rats.** Arch Latinoamer Nutr 44: 249-51

Alarcón OM, Machado D, Agudelo R, Solano NP, de Tata E, Reinoso-Fuller J, Agostinelli M. 1997. **Hipervitaminosis A y riñón. Alteraciones histoquímicas y bioquímicas renales en conejos tratados con dosis elevadas.** Rev Fac Farmacia 33: 32-8

Alarcón OM, Reinoso-Fuller JA, García de Méndez G, Agudelo R, Carnevali de Tatá, Silva T. 1998. **Alterations in kidney enzyme pattern in acute hypervitaminosis A.** Arch Latinoam Nutr 48: 129-132

Alarcón OM. 1973. **Aspectos Metabólicos en Roedores Intoxicados con Vitamina A Alcohol (retinol).** Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Alarcón OM, Silva T, Chacón PA, Pachano YJ, Reinoso J, Alarcón, OA. 1996. **Modificaciones del contenido de fósforo hepático y renal en cobayos tratados con dosis elevadas de vitamina A alcohol (retinol).** Acta Cient Ven 47: 127-31

Anónimo. 1982. **Masked hypervitaminosis and liver injury.** Nutr Rev 40: 303-30

Azais-Braesco V, Pascal G. 2000. **Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits.** Am J Clin Nutr. 71 (5 Suppl): 1325S-33S.

Babb RR, Kieraldo JH. 1978. **Cirrhosis due to hypervitaminosis A.** West J Med. 128: 244-6

Bartolozzi G, Bernini G. 1970. **Chronic hypervitaminosis A.** Helv Pediat Acta 25: 301-304

Bauernfeind JC. 1980. **The safe use of vitamin A. A report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG).** Washington, DC. Nutrition Foundation

- Bendich A, Langseth L. 1989. **Safety of vitamin A.** Am J Clin Nutr. 49: 358-71
- Bergen SS, Roels OA. 1965. **Hypervitaminosis A. Report of a case.** Am J Clin Nutr 16: 265-269
- Bifulco E. 1953. **Vitamin A intoxication; report of a case in an adult.** N Engl J Med. 248: 691-2
- Burgi W, Kaufmann H, Fehr HF, Muhlethaler JP. 1985. **Chronic fatal vitamin A poisoning with hemolytic anemia.** Schweiz Med Wochenschr. 115: 526-8.
- Bush ME, Dahms BB. 1984. **Fatal hypervitaminosis A in a neonate.** Arch Pathol Lab Med. 108: 838-42
- Cartmel B, Moon TE, Levine N. 1999. **Effects of long-term intake of retinol on selected clinical and laboratory indexes.** Am J Clin Nutr. 69: 937-43
- Chataing B, Alarcón OM. 2005. **Una aproximación a la investigación de los organismos vivos.** Tomo II. Las Vitaminas. Universidad de Los Andes. Consejo de Publicaciones. Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico.
- Clária J, Títos E. 2004. **La célula de Küpffer.** Gastroenterol Hepatol. 27: 264-73.
- Cleland JB, Southcott RV. 1969. **Hypervitaminosis A in the Antarctic in the Australasian expedition of 1911-1914: a possible explanation of the illnesses of Mertz and Mawson.** Med J Aust. 1: 1337-42
- Çolakoglu N, Kükner A. 2003. **Effect of high doses of retinoic acid on adult rat liver: electron microscopic and immunochemical study.** Nutr Res. 23: 509-517
- Dingle JT. 1963. **Action of vitamin A on the stability of lysosomes in vivo and in vitro.** CIBA Foundation Symposium on Lysosomes, (De Reuck AVS, Cameron MP, eds.). JA Churchill Ud. London.
- Dingle JT, Lucy JA. 1961. **Studies on the mode of action of excess vitamin A. 2. The release of a bound protease by the action of vitamin A.** Biochem J 78: 11 (Abstract).
- Farrell GC, Bhathal PS, Powell LW. 1977. **Abnormal liver function in chronic hypervitaminosis A.** Am J Dig Dis. 22: 724-8
- Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. 2002. **Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women.** JAMA. 287: 47-54.
- Furman KI. 1973. **Acute hypervitaminosis A in an adult.** Am J Clin Nutr. 26: 575-7
- Genaro Pde S, Martini LA. 2004. **Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture.** Nutr Rev. 62: 65-7.
- Gerber A, Raab AP, Sobel AE. 1954. **Vitamin A poisoning in adults; with description of a case.** Am J Med. 16: 729-45
- Glass CK, DiRenzo J, Kurokawa R, Han ZH. 1991. **Regulation of gene expression by retinoic acid receptors.** DNA Cell Biol. 10: 623-38
- Goodman DS. 1984. **Vitamin A and retinoids in health and disease.** N Engl J Med.. 310: 1023-31
- Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. 1990. **Evaluation of vitamin A toxicity.** Am J Clin Nutr. 52: 183-202
- Hillman RW. 1956. **Hypervitaminosis A; experimental induction in the human subject.** Am J Clin Nutr. 4: 603-8
- Jacques EA, Buschmann RJ, Layden TJ. 1979. **The histopathologic progression of vitamin A-induced hepatic injury.** Gastroenterology. 76: 599-602
- Josephs HW. 1944. **Hypervitaminosis A and carotinemia.** Am J Dis Child. 67: 33-48
- Leitner ZA, Moore T, Sharman IM. 1975. **Fatal self-medication with retinol and carrot juice.** Proc Nutr Soc. 34: 44A-45A.
- Lippe B, Hensen L, Mendoza G, Finerman M, Welch M. 1981. **Chronic vitamin A intoxication. A multisystem disease that could reach epidemic proportions.** Am J Dis Child. 135: 634-6.
- Lonie TC. 1950. **Excess vitamin A as a cause of food poisoning.** N Z Med J. 49: 680-5.
- Mahoney CP, Margolis T, Knauss T, Labbe RF. 1980. **Chronic vitamin A intoxication in infants fed chicken liver.** Pediatric 65: 893-896.
- Macapinlac MP, Olson JA. 1981. **A lethal hypervitaminosis A syndrome in young monkeys (*Macacus fascicularis*) following a single intramuscular dose of a water-miscible preparation containing vitamins A, D2 and E.** Int J Vitam Nutr Res 51: 331-41
- Marie J, Sée G. 1954. **Acute hypervitaminosis A of the infant; its clinical manifestation with benign acute hydrocephalus and pronounced bulge of the fontanel; a clinical and biologic study.** AMA Am J Dis Child. 87: 731-6
- Miller DR, Hayes KC. 1982. **Vitamin excess and toxicity.** In: Hathcock JN, ed. Nutritional toxicology. Vol 1. New York: Academic Press,
- Moore T, Wang YL. 1945. **Hypervitaminosis A.** Biochem J. 39: 222-8
- Nagai K, Hosaka H, Kubo S, Nakabayashi T, Amagasaki Y, Nakamura N. 1999. **Vitamin A toxicity secondary to excessive intake of yellow-green vegetables, liver and laver.** J Hepatol. 31: 142-8
- Nichele G, Carlino L. 1953. **Superdoses of vitamin A in the albino rat.** Pediatr Int 3: 401-34
- Nieman C, Klein-Obbink HJ. 1954. **The biochemistry and pathology of hypervitaminosis A.** Vitam Horm. 12: 69-99.
- Perrotta S, Nobili B, Rossi F, Criscuolo M, Iolascon A, Di Pinto D, Passaro I, Cennamo L, Oliva A, Della Ragione F. 2002. **Infant hypervitaminosis A causes severe anemia and thrombocytopenia: evidence of a**

**retinol-dependent bone marrow cell growth inhibition.** Blood. 99: 2017-22.

Rodahl K. 1950. **Hypervitaminosis A in the rat.** J Nutr. 41: 399-421

Rodahl K, Moore T. 1943. **The vitamin A content and toxicity of bear and seal liver.** Biochem J. 37: 166-8

Roels OA, Anderson OR, Lui NST, Shah DO, Trust ME. 1969. **Vitamin A and membranas.** Am J Clin Nutr 22: 1020-32.

Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. 1974. **Hepatic injury from chronic hypervitaminosis a resulting in portal hypertension and ascites.** N Engl J Med. 291: 435-40

Silverman AK, Ellis CN, Voorhees MD. 1987. **Hypervitaminosis A syndrome: a paradigm of retinoid side effects.** J Am Acad Dermatol 16: 1027-39

Smith PR, Goodman DS. 1976. **Vitamin A transport in human vitamin toxicity.** N Engl J Med 294: 805-808

Sporn MB, Roberts AB. 1991. **Interactions of retinoids and transforming growth factor- in regulation of cell differentiation and proliferation.** Mol Endocrinol. 5: 3-7.

Sulzberger MB, Lazar MP. 1951. **Hypervitaminosis A; report of a case in an adult.** J Am Med Assoc. 146: 788-93

Takahashi K, Nahamiya Z, Kawakami K, Kitasato K. 1925. **Physical and chemical properties of biosterin and on its physiological significance.** Inst Phys Chem Res. 3: 81-148

Toomey JA, Morissette RA. 1947. **Hypervitaminosis A.** Am. J. Dis. Child. 73: 473-481.

von Drigalski W. 1931. **Über Schädigung Durch Vitamin A.** Klin. Wschr. 12: 308-309