



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ALTERACIONES SISTÉMICAS  
POR DEFICIENCIA DE VITAMINA E.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A**

LORETO ISABEL ORDOÑEZ INOSTROZA

TUTOR:

**C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA**

ASESORA:

**C.D. LILIA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL**

México, D.F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi viejo, viejita y hermano por creer en mí y estar en todo momento aún en la distancia les agradezco su apoyo incondicional, me ayudaron muchísimo para poder concluir mis estudios en México, los amo gracias.*

*México, muchas cosas significan para mí: amistad, universidad, realización personal, amor, un lugar hermoso.*

*A todos ustedes amigos mexicanos mil gracias por dejarme entrar en sus vidas y hogares. Krystal, Pintia y Liz mis mejores amigas, como mis hermanas, gracias por su apoyo las quiero mucho y las llevaré en mi corazón por siempre. Doctora Liz mi mamá mexicana gracias por todo.*

*Mi novio. gracias por todos esos lindos momentos que vivimos juntos eres una persona muy especial. Preíste en mí, me apoyaste y acompañaste en este viaje por México. Muchas gracias Inyacid te quiero y querré siempre.*

*Dedico esta tesina a mí, por todo logrado y por lo que falta por lograr*

*Ahora son los adioses  
que por un golpe de viento  
se allegan o parten;  
así son todas las dichas.*

*Si Dios quiere vuelvo  
un día  
de nuevo la cara,  
y no regreso si los rostros*

*que busco me faltan.  
por acuchillada;*

*no ven la puerta los ojos  
cegados de lágrimas.  
Así somos como son  
cimbreado las palmas:  
apenas las junta el gozo  
y ya se separan.*

# ÍNDICE

Introducción.....	1
1 Vitaminas.....	3
<b>1.1 Clasificación.....</b>	<b>6</b>
2 Vitamina E (tocoferol).....	29
<b>2.1 Estructura y función.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Fuente y almacenamiento.....</b>	<b>35</b>
<b>2.3 Beneficios de la vitamina E.....</b>	<b>39</b>
3 Deficiencia de Vitamina E.....	43
<b>3.1 Por defectos genéticos.....</b>	<b>43</b>
3.1.1 En la proteína de transferencia de tocoferol alfa.....	43
3.1.2 En la síntesis de lipoproteínas.....	45
<b>3.2 Por factores nutricionales.....</b>	<b>46</b>
3.2.1 Síndromes de malabsorción lipídica.....	46
3.2.2 Administración Nutricional Parenteral Total.....	48
Patología de la Deficiencia de Vitamina E en Humanos.....	50

<b>4.1</b>	<b>Presentación clínica de las deficiencias de vitamina E.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2</b>	<b>Requerimientos e ingestión recomendada.....</b>	<b>57</b>
<b>4</b>	<b>Efectos Nocivos Asociados al Consumos de Suplemento.....</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>60</b>

## Introducción.

Las vitaminas son nutrientes esenciales en el organismo, ya que estas nos proporcionan energía. Sus requerimientos no son muy altos, pero tanto su defecto como su exceso pueden producir enfermedades (respectivamente, avitaminosis e hipervitaminosis).

Las vitaminas deben ser aportadas a través de la dieta, puesto que el cuerpo humano no puede sintetizarlas. Una excepción es la vitamina D, que se puede formar en la piel con la exposición al sol, y las vitaminas K, B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico, que se forman en pequeñas cantidades en la flora intestinal.

Un aumento de las necesidades biológicas requiere un incremento de estas sustancias, como sucede en determinadas etapas de la infancia, el embarazo, la lactancia y durante la tercera edad.

La vitamina E también llamada tocoferol, es una vitamina liposoluble esencial para el organismo es un antioxidante que ayuda a proteger los ácidos grasos. Así cuida al organismo de la formación de moléculas tóxicas resultantes del metabolismo normal como de las ingresadas por vías respiratorias o bucales.

Se encuentra principalmente en la yema de huevo, aceites vegetales germinales (soya, cacahuate, arroz, algodón y coco), vegetales de hojas verdes, cereales y panes integrales.

No son habituales los excesos ni defectos de esta vitamina en el organismo si su consumo tiende a ser proporcional al de grasos poliinsaturados.

Su deficiencia se da en individuos que tienen dificultad para absorber grasa ó secretar bilis ó que padezcan de algún desorden en el metabolismo de las grasas (enfermedad celiaca y fibrosis quística).

Individuos con anormalidades genéticas en las proteínas trasportadoras del alfa tocoferol.

El propósito de esta tesina es remarcar la importancia de la vitamina E en nuestro organismo y también su efecto con la deficiencia de ésta en los pacientes, con ello poder reconocer las características clínicas de esta deficiencia, así como las fuentes de origen y mecanismos de absorción.



## 1. Vitaminas.

En el oriente, la enfermedad beriberi fue causa de muerte para millones de personas con extraños efectos paralíticos (polineuritis), así mismo los chinos sabían que una infusión de cáscara de arroz curaba el beriberi.<sup>1</sup>

En 1912, el bioquímico polaco Casimiro Funk, formulo la teoría de la vitamina según la cual el beriberi, la pelagra, raquitismo y el escorbuto eran enfermedades producidas por carencia en la dieta de cuatro diferentes nutrimentos vitales. Funk imaginó que todos ellos eran aminos, de donde nació el término vitamina. El Ingles Hopkins anunció que un factor aislado de la leche era necesario para el crecimiento normal de las ratas. En 1915, Mc Collum y Davis, reconocieron que eran 2 tipos, solubles en grasa, se llamó vitamina A y el otro soluble en agua, que le fue denominado factor B (que curaba el beriberi en pollos).<sup>1</sup>

Así fue como en la primera guerra mundial los hombres ya contaban con tres vitaminas. La enfermedad de los ojos era curada con vitamina A. En las zonas devastadas la vitamina C curaba el escorbuto; en Alemania, Polonia y otros países el beriberi retrocedía ante la vitamina B.<sup>1</sup>

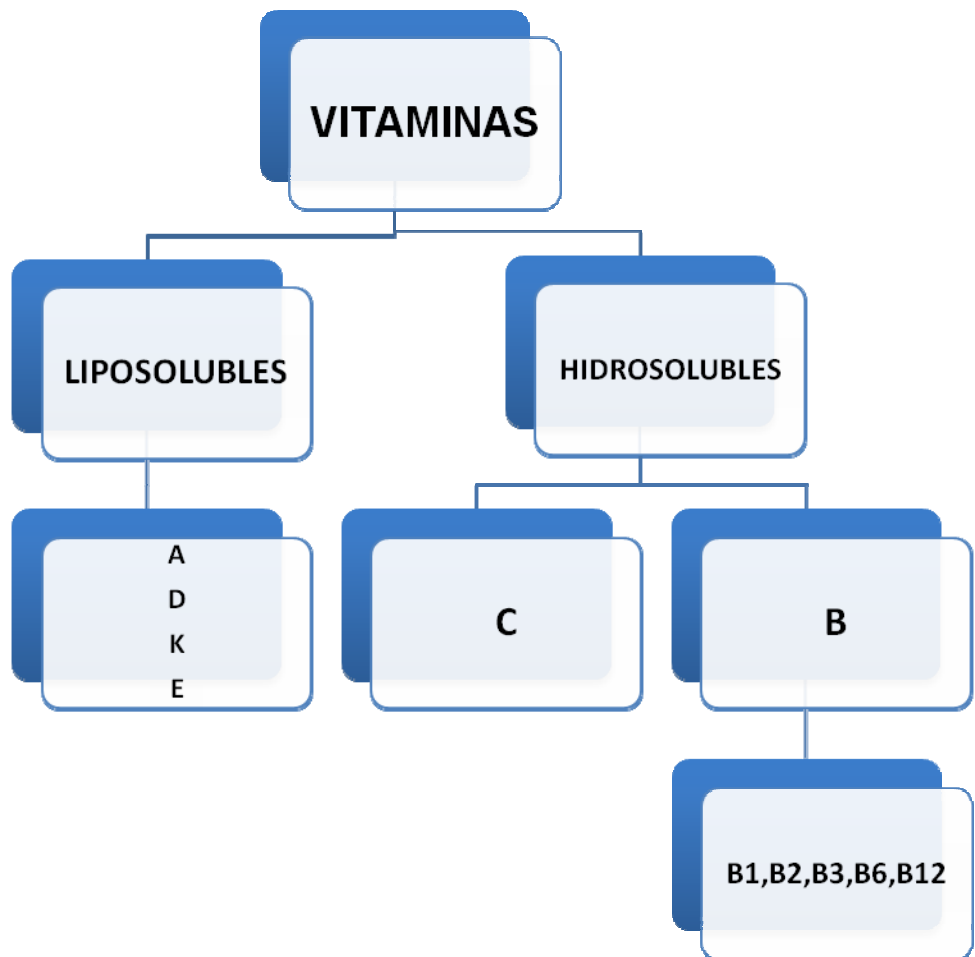
Cuando Williams comenzó a aislar el factor anti beriberi en 1910, la gente creyó que su esfuerzo sería infructuoso debido a las ideas de Pasteur, de la causa bacteriana de las enfermedades. En 1925, Jancen aisló pocas cantidades de tiamina. Pronto se observó que la nueva vitamina sola B<sub>1</sub> eran suficientes para satisfacer los requerimientos dietéticos de factor B de la rata y se encontró que se requería un segundo factor (B<sub>2</sub>) además de la tiamina; factor muy lábil y fácilmente destruido por el calor. Enseguida se observó que eran más los componentes de ese factor y a la mezcla se le llamó complejo B, del cual se comenzaron a aislar cada uno de sus miembros: la riboflavina (B<sub>2</sub>), responsable de la estimulación del crecimiento; el piridoxal (B<sub>2</sub>) que prevenía la dermatitis facial y las convulsiones; el ácido pantoténico, que

curó la dermatitis del pollo; la nicotinamida, que curaba la pelagra humana; y la biotina necesaria para el crecimiento de las levaduras.<sup>1</sup>

El factor antiescorbuto fue llamado vitamina C (ácido ascórbico), y el factor liposoluble que prevenía el raquitismo fue designado vitamina D (calciferon). En 1922 se reconoció otro factor liposoluble llamado vitamina E (tocoferol), esencial para llevar a término el embarazo de ratas. En 1930 se agregaron a la lista vitamina K (del alemán coagulación) y los ácidos grasos esenciales entonces conocidos como vitamina F (del Ingles fatty).<sup>1</sup>

El estudio de los trastornos sanguíneos en el hombre, anemia perniciosa y anemia macrocítica condujo al reconocimiento de dos vitaminas hidrosolubles; el ácido fólico (follo= hoja) y la vitamina B12 ésta última aislada por Funk y Hopkins quienes recibieron el premio nobel en 1929 por sus descubrimientos.<sup>1</sup>

Las vitaminas se definen como un compuesto orgánico necesario en la dieta en pequeñas cantidades para mantener la integridad metabólica normal. Son clasificadas en liposolubles e hidrosolubles.<sup>1</sup>



Esquemas 1. Clasificación de las Vitaminas.

## 1.1 Clasificación

### Vitamina A

Los retinoides incluyen al retinol, el retinaldehído y el ácido retinoico (vitamina A preformada que solo se encuentra en alimentos de origen animal); los carotenoides se encuentran en las plantas, se componen de carotenos y compuestos relacionados que son escindidos en retinol por la mayoría de los animales y se almacenan en el hígado en forma de palmitato de retinol. El hígado, la yema de huevo, la mantequilla y la leche entera son buenas fuentes de retinol preformado. Las verduras de color verde oscuro o amarillas son, en general, buenas fuentes de carotenoides.<sup>2</sup>

Los alfa, beta y gama carotenos, así como la criptoxantina, son los carotenoides provitamina A más importantes por su cantidad. Aunque pareciera que una molécula de beta caroteno produce dos de retinol, en la práctica no sucede así; 6µg de beta caroteno equivalen a 1µg de retinol preformado. Por ende, la cantidad total de vitamina A en los alimentos se expresa en microgramos de equivalentes de retinol. El beta caroteno y otros carotenoides precursores de la vitamina A se dividen en la mucosa intestinal por acción de la caroteno dioxigenasa, con lo que se obtiene retinaldehído, el cual se reduce a retinol, se esterifica y se secreta en los quilomicrones junto con esterios formados con el retinol de la dieta. La actividad intestinal del caroteno dioxigenasa es baja, por lo que un alto porcentaje del beta caroteno ingerido aparece sin cambios en la sangre. A pesar de que el sitio principal de acción de la dioxigenasa de caroteno es el enlace central del beta caroteno, también puede ocurrir una ruptura asimétrica, lo que conduce a la formación de 8, 10 y 12 apocarotenoles, los cuales se oxidan hasta ácido retinoico pero no pueden utilizarse como fuentes de retinol o de retinaldehído.<sup>2</sup>

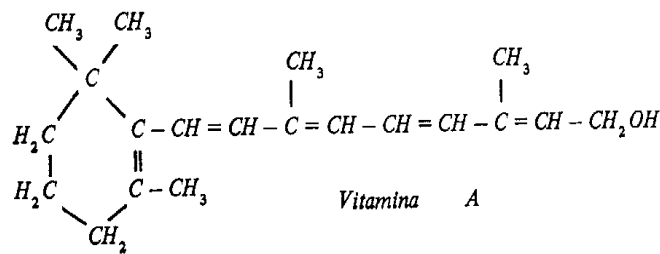


Fig. 1 Estructura química de la vitamina A.<sup>11</sup>

### Participación en la función visual.

En la retina, el retinaldehído funciona como grupo prostético de las proteínas sensibles a la luz (opsinas), con lo que se forma rodopsina (en los bastones) y yodopsina (en los conos). Cualquier célula de los conos contiene solo un tipo de opsina y es sensible solo a un color. En el epitelio pigmentario, el retinol se isomeriza hasta 11 cis retinol y se oxida a 11 cis retinaldehído. Este reacciona con un residuo de lisina en la opsina, con lo que se formula la holoproteína rodopsina. La absorción de la luz por parte de la rodopsina produce isomerización del retinaldehído de su forma 11cis a todo trans, además de un cambio en la conformación de la opsina. Esto da lugar a la liberación de retinaldehído de la proteína y al inicio de un impulso nervioso. La producción de la forma excitada inicial de la rodopsina, la batorrodopsina, ocurre durante los primeros picosegundos de iluminación. Después se desarrolla una serie de cambios en la conformación que conducen a la formación de la metarrodopsina II, la cual inicia una cascada amplificación del nucleótido de guanina y luego el retinaldehído todo trans y la opsina. La clave para el inicio del ciclo visual es la disponibilidad de 11 cis retinaldehído y por tanto, de vitamina A. En casos de deficiencia se afecta tanto el tiempo necesario para adaptarse a la oscuridad, como la capacidad de ver cuando la luz es escasa.<sup>2</sup>

## Funciones:

El beta caroteno y algunos otros carotenoides juegan un papel importante como antioxidantes. En las condiciones de baja presión de oxígeno que predominan en el cuerpo, el beta caroteno es un antioxidante muy afectivo, por lo que podría reducir el riesgo de los tipos de cáncer iniciados por radicales libres y otros oxidantes fuertes. Varios estudios epidemiológicos han sugerido que una cantidad adecuada de beta caroteno en la dieta puede ser importante para la reducción del riesgo de cáncer de pulmón, especialmente en personas que fuman. Sin embargo, según dos estudios prospectivos llevados a cabo en múltiples centros, un suplemento de beta caroteno no proporciona beneficios detectables, pudiendo incluso aumentar el riesgo de cáncer en los fumadores. Esto demuestra el peligro de hacer recomendaciones dietéticas basadas únicamente en estudios epidemiológicos.<sup>2</sup>

El ácido retinoico participa en la regulación de la expresión genética y la diferenciación tisular.<sup>2</sup>

Una función muy importante de la vitamina A radica en el control de la diferenciación y el recambio celulares. El ácido retinoico trans y el ácido 9 cis retinoico regulan el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación tisular; además, ejercen acciones distintas en diferentes tejidos. Al igual que las hormonas esteroides y la vitamina D, el ácido retinoico se une con receptores nucleares que, a su vez se unen con elementos de respuesta del ADN y regulan la transcripción de genes específicos. Existen dos familias de receptores nucleares para retinoides: los receptores para ácido retinoico (RAR) que se unen con el ácido retinoico todo, trans o el ácido retinoico 9 cis, y los receptores X para retinoides (RXR) que se unen en el ácido retinoico 9 cis.<sup>2</sup>

Los receptores retinoides X también forman dímeros activos con una variedad de otros receptores nucleares de hormonas activas.<sup>2</sup>

#### Deficiencia:

La deficiencia de vitamina A es la causa predecible de ceguera más frecuente. El primer signo de la deficiencia es la pérdida de sensibilidad a la luz verde, seguida por la deficiencia de la adaptación a la luz tenue y luego por ceguera nocturna. La deficiencia más prolongada condiciona a desarrollar xeroftalmia. La vitamina A también desarrolla una función destacada en la diferenciación de las células del sistema inmunológico y una deficiencia leve aumentada la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Además, disminuye la síntesis de la proteína que une retinol como respuesta a la infección (es una proteína de fase aguda negativa), lo que reduce la vitamina circulante y, en consecuencia, afecta aun más las respuestas inmunológicas.<sup>2</sup>

#### Toxicidad:

La capacidad para metabolizar la vitamina A es limitada y la ingesta excesiva conduce a la acumulación que rebasa la capacidad de las proteínas de unión, por lo que la vitamina A libre causa daño tisular. Los síntomas de toxicidad afectan al sistema nervioso central (cefalea, náuseas, ataxia y anorexia, todas relacionadas con el aumento en la presión del líquido ceforraquídeo), el hígado (hepatomegalia con cambios histológicos e hiperlipidemia), la homeostasis del calcio (engrosamiento de los huesos largos, hipercalcemia y calcificaciones de los tejidos blandos) y la piel (sequedad excesiva, descamación y alopecia).<sup>2</sup>

## **Vitamina D.**

La vitamina D no es una vitamina en términos estrictos, puesto que se puede sintetizarse en la piel, y en la mayoría de las circunstancias esta es su fuente principal. Por tanto, mientras el cuerpo este expuesto a la luz solar adecuada, es mínima la cantidad de vitamina que debe ser incluida dentro de la dieta. Las mejores fuentes dietéticas de vitamina D3 son el pescado de agua salada (especialmente, salmón, sardinas y arenques), hígado y yema de huevo. La leche, la mantequilla y otros alimentos se enriquecen habitualmente con ergocalciferol (D2), que se prepara irradiando ergosterol de levadura. La potencia de la vitamina D se mide en términos de miligramos de colecalciferol (1mg de colecalciferol o de ergo calciferol= 40 UI).<sup>2</sup>

### **Síntesis de la vitamina.**

El 7 dehidrocolesterol (un intermediario en la síntesis del colesterol que se acumula en la piel) sufre una reacción no enzimática cuando se expone a la luz ultravioleta, con la que se obtiene previtamina D, ésta experimenta una reacción más en cuestión de horas para formar colecalciferol, que se absorberá en la sangre. En climas templados, la concentración plasmática de vitamina D es más alta al final del verano y menor al final del invierno. Más allá de los 40° de latitud norte o sur, en el invierno hay muy poca radiación ultravioleta con la longitud de onda adecuada.<sup>2</sup>



## Metabolización de la vitamina.

El colecalfiferol, ya sea sintetizado en la piel o en la comida sufre dos hidroxilaciones para producir el metabolismo activo, 1,25 dihidroxivitamina D o calcitrol. El ergocalciferol de los alimentos fortificados sufre una hidroxilación similar, para producir ercalcitrol. En el hígado, el colecalfiferol se hidroxila para formar el derivado 25 hidroxil, calcidiol. Este se libera a la circulación unida a la vitamina D, uniéndose a la globulina, la cual es la principal forma de almacenamiento de la vitamina D, uniéndose a la globulina, la cual es la principal forma de almacenamiento de la vitamina.<sup>2</sup>

En los riñones, el calcidiol sufre ya sea una reacción de 1 hidroxilación para convertirse en el metabolismo activo 1,25 dihidroxivitamina D (24 hidroxicalcidiol). El ergocalciferol de los alimentos fortificados se somete a hidroxilaciones similares para obtener ercalcitrol.<sup>2</sup>

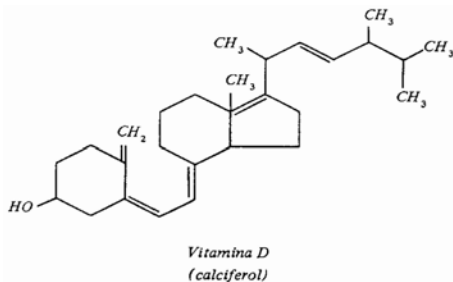


Fig. 2 Estructura química de la vitamina D.<sup>11</sup>

La principal función de la vitamina D es el control de la homeostasis del calcio; a su vez, el metabolismo de la vitamina D está regulado por factores que responden a las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato. El calcio disminuye su propia síntesis mediante la inducción de la 24 hidroxilasa y la represión de la 1 hidroxilasa en los riñones. Su principal función es mantener la concentración de calcio plasmática. El calcitrol lo logra de tres maneras: aumenta la absorción intestinal de calcio (al estimular la

reabsorción en los túbulos renales distales) y moviliza el mineral óseo. Además, el calcitriol participa en la secreción de insulina, en la síntesis y secreción de las hormonas paratiroides y tiroidea, en la inhibición de la síntesis de interleucinas en los linfocitos T activados y de inmunoglobulina en los linfocitos B activados, en la diferenciación de las células precursoras de monocitos y en la diferenciación de las células precursoras de monocitos y en la modulación de la proliferación celular. En la mayoría de estas acciones, actúa como un esteroide hormonal, uniéndose a receptores nucleares y mejorando la expresión genética, aunque también tiene efectos rápidos en los transportadores de calcio en la mucosa intestinal.<sup>2</sup>

#### Deficiencia:

En la enfermedad por deficiencia de vitamina D se asocia al desarrollo de **raquitismo** en población infantil donde los huesos están poco mineralizados debido a la absorción deficiente de calcio, así mismo se observan alteraciones similares en los adolescentes con deficiencia durante la fase del crecimiento rápido. La **osteomalacia** de los adultos se debe a la desmineralización del hueso en mujeres con poca exposición a la luz solar, a menudo después de varios embarazos. Aunque la vitamina D es esencial para la prevención y el tratamiento de la osteomalacia en los ancianos, existe poca evidencia de que sea benéfica en el tratamiento de la **osteoporosis**.<sup>2</sup>

## Toxicidad.

Algunos lactantes son sensibles a una ingesta de vitamina D tan baja como 50ug al día, la cual eleva la concentración plasmática de calcio. Esto puede ocasionar contracción de los vasos sanguíneos, aumento en la tensión arterial y **calcinosis**, es decir, la formación de material mineralizado en los tejidos blandos. Aún cuando el exceso de vitamina D en la dieta es tóxico, la exposición excesiva a la luz solar no produce intoxicación con vitamina D porque la capacidad para formar el precursor 7 dehidrocolesterol es limitada, así como la capacidad de la piel para captar el colecálciferol.<sup>2</sup>

## Vitamina K.

La vitamina K se descubrió como resultado de investigaciones sobre la causa de un trastorno hemorrágico conocido como enfermedad hemorrágica. El factor faltante en la dieta de los pollos era la vitamina K, mientras que el alimento del ganado contenía **dicumarol**, un antagonista de la vitamina. Los antagonistas de la vitamina K se emplean para disminuir la coagulación sanguínea en pacientes con riesgo de trombosis, y el más utilizado de estos agentes es la **warfina**.<sup>2</sup>

Existen tres compuestos con la actividad biológica de la vitamina K la **filoquinona**, que es la que se encuentra en la dieta normal, en los vegetales de color verde; las **menaquinonas**, sintetizadas por bacterias intestinales y que cuentan con cadenas laterales de diversas longitudes, y la **menadiona**, el **menadiol** y el diacetato de menadiol, compuestos sintéticos que pueden metabolizarse hasta filoquinona. Las menaquinonas se absorben en cierta medida, pero aun no queda claro cuanta actividad biológica tienen porque es posible inducir signos de deficiencia en vitamina K tan solo con una dieta deficiente en filoquinona, sin inhibir la acción bacteriana intestinal.<sup>2</sup>

La vitamina K es el la coenzima para la carboxilación del glutamato en la modificación posterior a la síntesis de la proteínas que unen calcio.<sup>2</sup>

La vitamina K es el cofactor para la carboxilación de los residuos de glutamato durante la modificación posterior a la síntesis de proteína para formar el aminoácido inusual ácido gama carboxilglutamato (gla). Inicialmente la vitamina K hidroquinona se oxida hasta epóxido, el cual activa al residuo de glutamato en el sustrato proteínico para formar un carbanión que reacciona por medios no enzimáticos con el dióxido de carbono para formar gama carboxilglutamato. El epóxido de vitamina K se reduce a quinona reductasa sensible a la warfina, y la quinona se reduce a la hidroquinona activa por efecto de la misma reductasa sensible a la warfina o por medio de una quinona reductasa insensible a la warfina. En presencia de warfina, el epóxido de vitamina K no puede reducirse, sino que se acumula y se excreta. Se aporta suficiente vitamina K (como la quinona) en la dieta, puede reducirse hasta la hidroquinona activa mediante la enzima insensible a la warfina, y así continua la carboxilación con la utilización estequiometrica de la vitamina K y la excreción del epóxido. Una dosis alta de vitamina K es el antídoto para una sobredosis de warfina.<sup>2</sup>

La protrombina y varias proteínas más del sistema de coagulación sanguínea (factores VII, IX y X, además de las proteínas C y S) contienen entre 4 y 6 residuos de gama carboxilglutamato que quelan iones de calcio, por lo que permiten la unión de las proteínas de coagulación sanguínea a las membranas. En la deficiencia de vitamina K o en presencia de warfina se libera a la circulación un precursor anormal de la protrombina (preprotrombina) que contiene poco o ningún gama carboxilglutamato y, por tanto, es incapaz de quelar al calcio.<sup>2</sup>

El tratamiento de las mujeres embarazadas con warfina puede ocasionar anormalidades óseas fetales (síndrome fetal por warfina). Dos proteínas

presentes en el hueso contienen gama carboxilglutamato y la osteocalcina también contiene hidroxiprolina, por lo que su síntesis depende de las vitaminas K y C. Además, la vitamina D induce su síntesis. La liberación de la osteocalcina a la circulación proporciona un índice del estado de la vitamina D.<sup>2</sup>

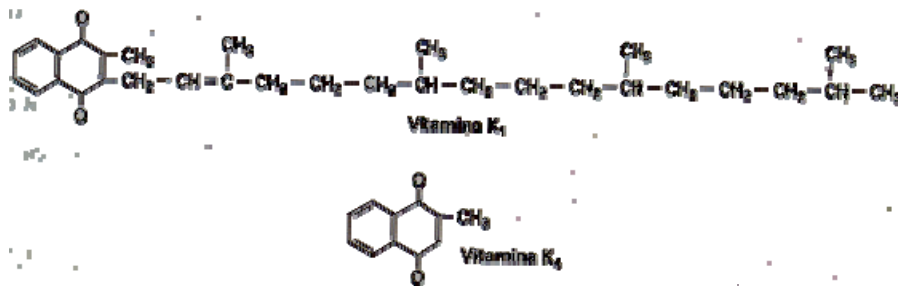


Fig. 3 Estructura química de la vitamina K.<sup>11</sup>

Las vitaminas hidrosolubles difieren de las liposolubles porque su excreción es más fácil por lo que su toxicidad es poco frecuente.<sup>2</sup>

### Vitamina B1.

La vitamina B1 (tiamina) desempeña una función clave en el metabolismo de los carbohidratos, la **tiamina** desarrolla una función crucial en el metabolismo productor de energía, sobre todo en el metabolismo productor de energía, sobre todo en el metabolismo de los carbohidratos.<sup>2</sup>

El **difosfato de tiamina** es la coenzima para tres complejos multienzimáticos que catalizan reacciones de descarboxilación oxidativa: la piruvato deshidrogenasa en el metabolismo de carbohidratos la de alfa-cetoglutarato deshidrogenasa en el ciclo del ácido cítrico; y la cetoacidosis deshidrogenasa de cadena ramificada del metabolismo de la leucina, la isoleucina y la valina. En cada caso, el difosfato de tiamina proporciona un

carbono reactivo en la fracción tiazol que forma un carbanión, el cual luego se agrega al grupo carbonilo, por ejemplo del piruvato. Más adelante, el compuesto adicional se descarboxila, con lo que se elimina el bióxido de carbono. El difosfato de tiamina también es la coenzima para la transcetolasa en la vía de la fosfato pentosa.<sup>2</sup>

El trifosfato de tiamina tiene un papel en la conducción nerviosa; fosforila, y activa, un canal de cloro en la membrana nerviosa.<sup>2</sup>

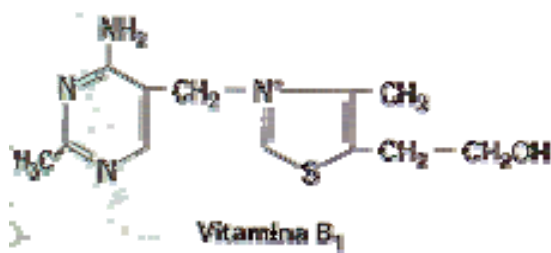


Fig.4 Estructura de la vitamina B1.<sup>11</sup>

### Deficiencia.

La deficiencia de la tiamina causa tres síndromes distintos; una neuritis periférica crónica, el beriberi, que puede o no acompañarse de insuficiencia cardíaca y edema; el beriberi pernicioso agudo (fulminante), en el que predominan la insuficiencia cardíaca y las alteraciones metabólicas, sin neuritis periférica, y la encefalopatía de wernicke con psicosis de korsakoff, que se asocia sobre todo con el abuso de alcohol y drogas. La función del difosfato de tiamina para la piruvato deshidrogenasa hace que en caso de deficiencia, se altere la conversión de piruvato a acetil CoA.<sup>2</sup>

En sujetos con una dieta rica en carbohidratos, esto conduce al aumento en las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato, lo cual puede causar acidosis láctica que pone en riesgo la vida.<sup>2</sup>

## Vitamina B2.

La vitamina B2 (riboflavina) cumple una tarea central en el metabolismo productor de energía, proporciona los moieties de las coenzimas mononucleotido de flavina (MNF) y dinucleotido de adenina y flavina (DAF). El MNF se forma por fosforilación dependiente de ATP de la riboflavina, mientras que el DAF se sintetiza por la reacción adicional del MNF con ATP, en la que la fracción AMP se transfiere al MNF. Las principales fuentes dietéticas de riboflavina son la leche y sus derivados. Además por su color amarillo intenso, la riboflavina se utiliza mucho como aditivo para los alimentos.<sup>2</sup>

Las coenzimas de flavina son portadoras de electrones en las reacciones de oxidorreducción, estas reacciones incluyen la cadena respiratoria mitocondrial, enzimas clave en la oxidación de los ácidos grasos y los aminoácidos, así como algunas del ciclo del ácido cítrico la reoxidación de la flavina, reducida en las oxigenasas y las oxidasas de función mixta se produce mediante la formación del radical flavina y el hidropéroxido de flavina, con la generación intermedia de radicales superóxido y perhidroxilo. A causa de esto, la flavina oxidasas contribuye de modo importante a la tensión oxidativa total del cuerpo.<sup>2</sup>

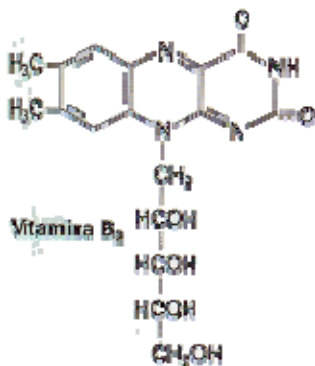


Fig.5 Estructura de la vitamina B2.<sup>11</sup>

### Deficiencia.

Aunque la riboflavina desarrolla una función fundamental en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y en muchos países hay deficiencia, no es mortal debido a que existe un mecanismo muy eficiente de conservación de riboflavina se caracteriza por queilitis, descamación e inflamación de la lengua y dermatitis seborreica. El estado nutricional de la riboflavina se valora mediante la medición de la activación de la glutatión reductasa eritrocitaria mediante la adición de FAD.<sup>2</sup>

### Niacina.

En términos estrictos la niacina no es una vitamina, se descubrió como nutrimento durante los estudios de la **pelagra**. No es una vitamina en términos estrictos ya que puede sintetizarse en el cuerpo a partir del aminoácido esencial triptófano. Dos compuestos, el **ácido nicotínico** y la **nicotinamida**, posee la actividad biológica de la niacina; su función metabólica es como el anillo de nicotinamida de las coenzimas **NAD** y **NADP** en las reacciones de oxidación reducción. Cerca de 60 mg de triptófano equivalen a 1 mg de niacina de la dieta. El contenido de niacina en los alimentos se expresa en:

**mg equivalentes de niacina = mg niacina preformada**

**+ 1/60 x mg de triptófano**

Dado que la mayor parte de la niacina de los cereales no está disponible para los procesos biológicos, no se le toma en cuenta. Por lo tanto el NAD



es la fuente de la ADP ribosa además de su función como coenzima, el **NAD** es fuente del **ADP** ribosa para la unión de ADP-ribosa con las proteínas así como la poli **ADP** ribosilación de las nucleoproteínas participantes en el mecanismo de reparación del ADN.<sup>2</sup>

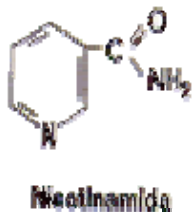


Fig.6 Estructura química de la niacina o B3.<sup>11</sup>

#### Deficiencia.

La pelagra se caracteriza por dermatitis fotosensible. Conforme progresa el trastorno ocurre demencia, en ocasiones con diarrea, y si no se le trata conduce a la muerte. Aunque la causa nutricional de la pelagra ya está bien establecida y el triptófano o la niacina previenen o curan la enfermedad, es probable que participen otros factores importantes, como la deficiencia de riboflavina o de vitamina B6, ambas necesarias para la síntesis de nicotinamida a partir de triptófano ocasionada por los metabolitos de los estrógenos.<sup>2</sup>

La pelagra puede aparecer como resultado de una enfermedad a pesar de una ingesta adecuada de triptófano y niacina, diversas enfermedades genéticas que causan defectos en el metabolismo del triptófano se acompañan de pelagra a pesar de una ingesta que parece adecuada, tanto de triptófano como de niacina. La **enfermedad de Hartnup** es un trastorno genético raro en el que se presenta un defecto en el mecanismo transportador a través de una membrana para el triptófano. En el **síndrome carcinoide** se observa metástasis de un tumor hepático primario de células

de enterocromafines que sintetizan 5-hidroxitriptamina. La producción exagerada de 5- hidroxitriptamina representa hasta 60% del metabolismo del triptófano corporal, lo que causa pelagra porque este aminoácido se desvía de la síntesis del dinucleótido de NAD.<sup>2</sup>

#### Toxicidad.

El ácido nicotínico se emplea en el tratamiento de la hiperlipidemia, cuando se requieren de 1 a 6 g al día, lo que causa dilatación de los vasos sanguíneos y rubor con irritación cutánea. La ingesta de ácido nicotínico y de nicotinamida mayor a 500 mg/día puede causar daño hepático.<sup>2</sup>

#### **Vitamina B6**

La piridoxina (vitamina B6) forma la coenzima piridoxal fosfato, importante en el metabolismo de los aminoácidos y el glucógeno, en la acción de las hormonas esteroideas. Seis compuestos poseen la actividad de la vitamina B6 **piridoxina, piridoxamina** y sus 5 fosfatos. La coenzima activa es el 5 fosfato de piridoxal. Cerca de 80% de la vitamina B6 corporal total se encuentra como fosfato de piridoxal en el músculo, la mayor parte asociada con la fosforilasa de glucógeno. Este compuesto no está disponible en la deficiencia de vitamina B6 pero se libera durante la inanición, cuando se agotan las reservas de glucógeno, y así queda disponible, sobre todo para el hígado y los riñones con el fin de cubrir el mayor requerimiento para la gluconeogénesis a partir de aminoácidos.<sup>2</sup>

#### Metabolismo.

El fosfato de piridoxal es una coenzima para muchas enzimas participantes en el metabolismo de los aminoácidos en particular en la transaminación y la descarboxilación. También es el cofactor de la fosforilasa de glucógeno, donde el grupo fosfato adquiere importancia catalítica. Además la vitamina B6 es importante en la acción de las hormonas esteroideas, donde se libera el complejo hormona receptor de la unión con ADN, con lo que termina la acción hormonal. En la deficiencia de vitamina B6, hay incremento de la sensibilidad al efecto de concentraciones bajas de estrógenos andrógenos, cortisol y vitamina D.<sup>2</sup>

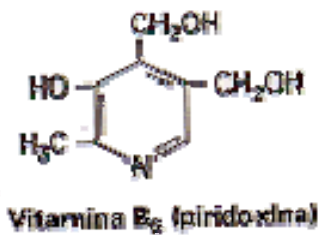


Fig.7 Estructura de la vitamina B6.<sup>11</sup>

### Deficiencia.

Aunque la enfermedad clínica por deficiencia es rara, se ha documentado evidencia de que un porcentaje importante de la población se encuentra en un estado marginal de vitamina B6. La deficiencia moderada causa anormalidades en el metabolismo del triptófano, y la metionina. El aumento en la sensibilidad a la acción de las hormonas **esteroideas** puede ser importante para el desarrollo del **cáncer dependiente de hormonas** de la glándula mamaria, el útero y próstata, y es probable que el estado de la vitamina B6 influya en el pronóstico.<sup>2</sup>

El estado de la vitamina B6 se valora con pruebas de las transaminasas eritrocitarias, el método más usual para valorar el estado de la vitamina B6 es

la activación de las aminotransferasas eritrocitarias con la adición in vitro de fosfato de piridoxal; se expresa como el coeficiente de activación.<sup>2</sup>

### Toxicidad.

Se ha informado sobre el desarrollo de neuropatía sensorial en pacientes que toman de 2 a 7g de piridoxina al día por diversas razones (existe cierta evidencia de que es efectiva en el tratamiento del síndrome premenstrual). Después de suspender estas dosis altas, persiste cierto daño residual; otros informes sugieren que la ingesta mayor de 200 mg/día se acompaña de daño neurológico.<sup>2</sup>

### **Vitamina B12.**

El término “vitamina B12” se utiliza como descripción genérica de las **cobalaminas**, aquellos **corrinoideos** (compuestos que contienen cobalto y un anillo de corrina) que tienen la actividad biológica de la vitamina. Algunos corrinoideos que son factores de crecimiento para microorganismos no solo desarrollan actividad de vitamina B12, sino que también pueden ser antimetabolitos de esta vitamina.<sup>2</sup>

Pese a que solo la sintetizan microorganismos, para fines prácticos se establece que la vitamina B12 solo se encuentra en alimentos de origen animal; no se conocen fuentes vegetales de ella. Esto significa que los vegetales de ella. Esto significa que los vegetarianos estrictos están en riesgo de desarrollar deficiencia de B12. Las pequeñas cantidades de esta vitamina que forman las bacterias en la superficie de las frutas pueden ser

adecuadas para cubrir los requerimientos, pero existen preparaciones de vitamina B12 fabricadas mediante la fermentación bacteriana.<sup>2</sup>

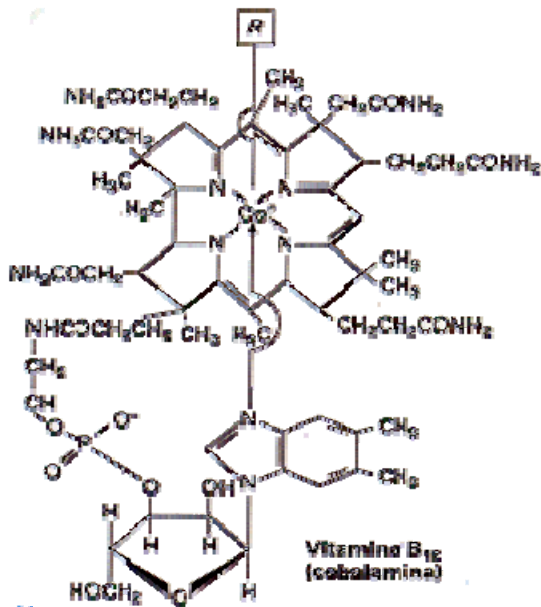


Fig.8 Estructura química de la vitamina B12.<sup>11</sup>

### Metabolismo.

La absorción de vitamina de B12 requiere dos proteínas de unión, se absorbe unida al **factor intrínseco**, una pequeña glucoproteína que secretan las células parietales de la mucosa gástrica. El ácido gástrico y la pepsina liberan a la vitamina de su unión con la proteína en los alimentos y la vuelven disponible para unirse con la **cobalofilina**, una proteína de unión secretada en la saliva. En el duodeno, la cobalofilina se hidroliza, lo que libera a la vitamina para que se una con el factor intrínseco.<sup>2</sup>

Así pues, la **insuficiencia pancreática** puede ser un factor en el desarrollo de la deficiencia de vitamina B12, dado que causa la excreción de la

vitamina unida con la cobalofilina. El factor intrínseco se une a activos de vitamina B12 se absorbe en el tercio distal del íleon mediante receptores que se unen con el complejo factor intrínseco vitamina B12, pero no con el factor intrínseco ni con la vitamina libres.<sup>2</sup>

Existen tres enzimas dependientes de la vitamina B12, la **metilmalonil CoA mutasa**, la **leucina aminomutasa** y la **metionina sintetasa**, son enzimas dependientes de la vitamina B12. La metilmalonil CoA se forma como intermediario en el catabolismo de la valina y mediante la carboxilación de la propionil CoA que se produce en el metabolismo de la isoleucina, el colesterol y, raras veces, los ácidos grasos con un número non de átomos de carbono; también proviene directamente del propionato, un producto principal de la fermentación bacteriana en los rumiantes. Luego sufre un reajuste dependiente de vitamina B12, la cual conduce a la acumulación de metilmalonil CoA y la excreción urinaria de ácido metilmalónico, lo cual proporciona un medio para valorar el estado nutricional de la vitamina B12.<sup>2</sup>

### Deficiencia.

La anemia perniciosa se produce cuando la deficiencia de vitamina B12 bloquea el metabolismo del ácido fólico, lo que origina la deficiencia de folato funcional. Esto afecta la eritropoyesis y hace que los precursores inmaduros de los eritrocitos se liberen a la circulación (anemia megaloblástica). La causa más frecuente de anemia perniciosa es la falta de absorción de la vitamina B12 y no la carencia en la dieta.<sup>2</sup>

Este defecto puede deberse a la falta de secreción de factor intrínseco a causa de alguna enfermedad autoinmunitaria, afectando las células parietales o a la producción de anticuerpos contra el factor antiintrínseco.<sup>2</sup>

Los inhibidores del metabolismo del folato actúan como quimioterapia para cáncer, y como antibacterianos y antipalúdicos.<sup>2</sup>

La metilación del monofosfato de desoxiuridina (DUMP) a monofosfato de timidina (TMP), catalizada por la timidilato sintetasa, es esencial para la síntesis de ADN. El fragmento de un carbono del tetrahidrofolato de metileno se reduce a un grupo metilo con la liberación del dihidrofolato por acción de la **dihidrofolato reductasa**. La timidilato sintetasa y la reductasa de dihidrofolato son muy activas en los tejidos con alto índice de división celular. El **metotrexato**, un análogo del 10- metiltetrahidrofolato, inhibe a la dihidrofolato reductasa y se explota como agente anticanceroso. La reductasa de dihidrofolato de algunas bacterias y parásitos difieren de la enzima humana; los inhibidores de estas enzimas pueden emplearse como antibacterianos, como el **trimetropim**, o como antipalúdico, como la **pirimetamina**.<sup>2</sup>

Los complementos de ácido fólico reducen el riesgo de defectos en el tubo neural e hiperhomocisteinemia, y pueden reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares y algunas neoplasias malignas.<sup>2</sup>

Los complementos con 400ug/día de folato iniciados desde antes de la concepción disminuyen de modo significativo la incidencia de defectos en el tubo neural, como la **espinia bífida** y otros defectos del tubo neuronal. La concentración sanguínea elevada de homocisteína es un factor de riesgo significativo para **aterosclerosis, trombosis e hipertensión**.<sup>2</sup>

El trastorno se debe a la capacidad alterada por formar metiltetrahidrofolato por acción de la metilentetrahidrofolato reductasa, lo cual causa deficiencia funcional de folato y falla de la remetilación de la homocisteína para formar metionina.<sup>2</sup>

Las personas con la variante anormal causa de metilentetrahidrofolato reductasa no desarrollan hiperhomocisteinemia si mantienen una ingesta

relativamente alta de folato, pero aun no se sabe si esto afecta la incidencia de enfermedad cardiovascular.<sup>2</sup>

También hay evidencia de que el estado bajo en folato resulta en metilación trastornada de las islas CpG en el ADN, que es un factor en el desarrollo de cánceres colorrectales y otros. Diversos estudios sugieren que los complementos de folato o alimentos enriquecidos pueden reducir el riesgo de desarrollar algunos cánceres.<sup>2</sup>

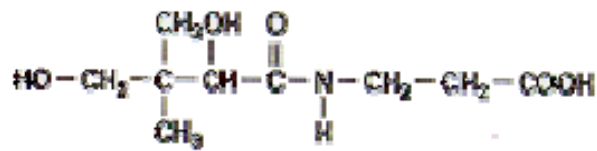
Los alimentos ricos en folato pueden colocar a algunas personas en riesgo.

Los complementos de folato corrigen la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, pero pueden acelerar el desarrollo del daño nervioso (irreversible) que se observa en la deficiencia de vitamina B12. También existe un antagonismo entre el ácido fólico y los anticonvulsivos que se emplean en el tratamiento de la epilepsia.<sup>2</sup>

### **Acido Pantoténico.**

El ácido pantoténico desempeña una función fundamental en el metabolismo de los grupos acilo cuando actúa como la fracción funcional pantoteína de la coenzima A o la proteína transportadora de acilo (ACP). La fracción pantoteína se forma después de la combinación del pantotenato con la cisteína, la cual proporciona el grupo prostético SH de la CoA y la ACP. La CoA toma parte en las reacciones del ciclo del ácido cítrico, la oxidación de los ácidos grasos, las síntesis de acetilación y del colesterol. La ACP participa en la síntesis de los ácidos grasos. La vitamina se encuentra en todos los alimentos y no existen informes inequívocos de deficiencia en humanos, excepto en estudios específicos de agotamiento.<sup>2</sup>





Ácido pantoténico (vitamina W)

Fig.9 Estructura de la vitamina W o Acido pantoténico.<sup>11</sup>

## Vitamina C.

La **vitamina C** es un complejo para humanos y otros primates, conejillos de indias, murciélagos, aves paserinas y la mayoría de los peces e invertebrados; otros animales la sintetizan como intermediario en la del ácido urónico del metabolismo de la glucosa. Tanto el ácido ascórbico como el ácido dehidroascórbico cuentan con actividad vitamínica.<sup>2</sup>

El ácido ascórbico cumple funciones específicas en las hidroxilasas que contiene cobre y las que contienen hierro vinculadas con el alfa-acetoglutarato. También aumenta la actividad de varias enzimas mas in vitro, aunque esta es una acción reductora inespecífica. Además, ejerce varios efectos no enzimáticos por su actividad como agente reductor y eliminador de radicales del oxígeno.<sup>2</sup>

Varias de las hidroxilasas que contienen hierro y requieren ascorbato comparten un mecanismo de reacción común en el que la hidroxilación del sustrato se asocia con la descarboxilación del alfa-cetoglutarato. Muchas de estas enzimas participan en la modificación de las proteínas precursoras. La **prolina y la lisina hidroxilasa** son necesarias para la modificación posterior a la síntesis de **procolágeno a colágeno**, y también se requiere la prolina hidroxilasa en la formación de la **osteocalcina** y el componente Clq del

**complemento.** La aspartato beta-hidroxilasas son necesarias para la modificación postsíntesis del precursor de la vitamina K que hidroliza el factor V activado en la cascada de coagulación. Las trimetilisina y  $\gamma$ -butiro-betaína hidroxilasa son necesarias para la síntesis de carnitina.<sup>2</sup>

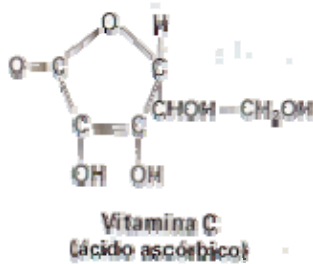


Fig.10 Estructura de la vitamina C.<sup>11</sup>

### Deficiencia.

Los signos de deficiencia de vitamina C incluyen cambios cutáneos, fragilidad de los capilares sanguíneos, deterioro de las encías y fracturas óseas, muchos de los cuales pueden atribuirse a la síntesis deficiente de colágeno.<sup>2</sup>

Con una ingesta superior a aproximadamente 100 mg/día, se satura la capacidad del cuerpo para metabolizar las vitaminas C y cualquier cantidad adicional de que ingiera se excreta en la orina, sin embargo, además de sus otras funciones, la vitamina C intensifica la absorción del hierro, y esto depende de la presencia de vitamina en el intestino. Es por ellos que el aumento en la ingesta puede ser benéfico. La evidencia en cuanto a que las dosis altas de vitamina C prevengan el resfriado común no es convincente, aunque puede disminuir la duración de sus síntomas.<sup>2</sup>

## 2. Vitamina E (tocoferol)

La vitamina E es única en la nutrición humana pues durante varias décadas fue una “vitamina en busca de una enfermedad”. La mayor parte de las vitaminas hidrosolubles son cofactores de enzimas; las vitaminas liposolubles, como A, D y K, tienen funciones específicas en la visión, formación de hueso y coagulación de la sangre, respectivamente. Por lo tanto, se anticipaba que la vitamina E tendría un papel específico en alguna función metabólica; sin embargo, después de 75 años de estudio, aun no se demuestra que así sea. Sin embargo esta amplia gama de síntomas no es sorprendente pues la principal función de esta vitamina es actuar como antioxidante. Por consiguiente, los síntomas de deficiencia de vitamina E en tejidos específicos no dependen solo del contenido, captación y producción de vitamina E, sino también del grado de estrés oxidativo y del contenido de **ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)**.<sup>3</sup>

Además, la actividad de la vitamina E depende de una “red de antioxidantes” que implica una amplia variedad de estas y enzimas antioxidantes que mantienen la vitamina E en su estado no oxidado, lista para interceptar y depurar los radicales. Además, como la vitamina E es liposoluble, se transporta en lipoproteínas plasmáticas y se reparten en las membranas y sitios del almacenamiento de grasa, en los cuales su única función es proteger contra la oxidación de los AGPI.<sup>3</sup>

Las primeras dos décadas de la historia de la vitamina E las reviso Mason, un pionero en estudios acerca de vitamina E, posteriormente Evans en 1922, describió por primera vez la deficiencia de vitamina E, durante sus investigaciones acerca de esterilidad en ratas alimentadas con manteca de cerdo rancia. En realidad, el término vitamina E no se refiere a una estructura química en particular sino que agrupa varias sustancias. En 1936 Evans y colaboradores aislaron del germen de trigo un factor con actividad biológica

de vitamina E que le denominaron a este factor, tocoferol alfa, nombre derivado del griego *tokos* (descendencia) y *feros* (poseer) con “ol” para indicar que se trataba de un alcohol. Al año siguiente, se aislaron otros dos tocoferoles, beta y gamma, aceites de vegetales con actividad biológica más baja que el tocoferol alfa. Esta fue la primera descripción de diferentes formas naturales de vitamina E y la demostración de que tocoferol alfa es la forma más eficaz para prevenir síntomas de deficiencia de vitamina E.<sup>3</sup>

Estas primeras observaciones fueron la base para determinar la actividad biológica de la vitamina E; según la definió Machlin, ésta se basa en su capacidad para prevenir o corregir síntomas específicos de deficiencia de dicha vitamina (ej.: reabsorción fetal, distrofia muscular, y encefalomalacia). Además, la proteína hepática transportadora de tocoferol sólo tiene afinidad por los estereoisómeros 2R de  $\alpha$ -tocoferol. Otros isómeros, aunque son eficientemente absorbidos, no se difunden al plasma ni a los tejidos y, en consecuencia, carecen de actividad efectiva de vitamina E.<sup>3</sup>

Machlin describió los síntomas de deficiencia de vitamina E en varias especies animales, se observó miopatía necrosante en monos, cerdos, ratas, perros, conejos, cabras, cuyos, caballos, vacas y terneros, ovejas y corderos, visón, pollo, patos, pavos, salmón, bagre, antílope y elefantes con deficiencia de vitamina E, la muerte y la reabsorción fetal son síntomas de deficiencia de vitamina E en ratas, ratones, cuyos, vacas, cerdos, ovejas, y pollos. Se observa anemia en ratas, cerdos, monos, salmón, bagre y pollos. La lipofuscina (un pigmento fluorescente de “senectud”) con frecuencia aumenta en los tejidos de animales con deficiencia de vitamina E con base en los síntomas que observan en animales, se intento tratar a humanos con distrofia muscular o anemia con suplemento de vitamina E salvo para la anemia del prematuro. Lactantes alimentados con fórmulas ricas en AGPI y hierro o niños con anemia relacionada con desnutrición calórico proteica, casi todos experimentos con vitamina E fueron infructuosos. Estos datos

negativos prestaron credibilidad al punto de vista, que ahora se sabe que es incorrecto, acerca de que la deficiencia de vitamina E no se produce en seres humanos.<sup>3</sup>

En 1968, la *Food and Nutrition Board of the US National Academy of Sciences* estableció por primera vez una recomendación diaria (RDA) de vitamina E: 30 mg para varones adultos y 25 mg para mujeres adultas. Tiempo después se redujo este RDA con base en observaciones de la ingesta de vitamina E de la mayoría de la población estadounidense está por debajo de esa cantidad y que la ingestión de AGPI no era tan alta como en estas dietas experimentales.<sup>3</sup>

Solo hasta mediados de la década de 1960 se describió la deficiencia de vitamina E en niños con síndromes de malabsorción de grasa, sobre todo abetalipoproteinemia y enfermedad colestásica del hígado. A mediados de la década de 1980, era claro que el principal síntoma de deficiencia de vitamina E en humanos era una neuropatía periférica caracterizada por degeneración de axones de grueso calibre en neuronas sensoriales. Poco después se describieron pacientes con deficiencia de vitamina E con neuropatías periféricas sin mala absorción de grasa, revelando la existencia de un defecto genético en la TTP alfa hepática.<sup>3</sup>

## **2.1 Estructura y función.**

Vitamina E es el nombre genérico que designa a las moléculas que muestran actividad biológica (tocoferol alfa); que incluyen todos los tocoles y derivados del tocotrienol, según el estudio publicado por Sheppard y colaboradores. La vitamina E se presenta en la naturaleza en ocho formas diferentes: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles con estructura cromanol similares; trimetilo (alfa), dimetilo (beta o gamma) y monometilo (delta).<sup>3</sup>

## Relación Estructura-Función de las Formas de Vitamina E.

Las actividades biológicas de las diferentes formas de vitamina E se correlacionan de manera muy general con sus actividades antioxidantes.<sup>3</sup>

Sin embargo es improbable que la actividad biológica dependa solo de la actividad antioxidante; de hecho algunas formas de vitamina E muestran actividad antioxidante alta, pero actividad biológica más bien escasa. Además los ocho diferentes esteroisómeros de la vitamina sintética E (tocoferol *old all -rac-alfa*) tiene actividad antioxidante equivalentes pero actividades biológicas diferentes.<sup>3</sup>

En resumen, la mayor actividad biológica se encuentra en moléculas con tres grupos metilo y un grupo hidroxilo libre sobre el anillo cromanol en el cual el apéndice encuentra el anillo en la orientación-R.<sup>3</sup>

Además de su función antioxidante posee efectos específicos de estructura sobre varias actividades enzimáticas y propiedades de membrana. El trabajo más convincente en relación con esto es acerca de la regulación de la proliferación de células de músculo liso vascular y actividad de proteínas cinasa C y sobre la supresión del metabolismo de ácido araquidónico vía inhibición de la fosfolipasa A2.<sup>3</sup>

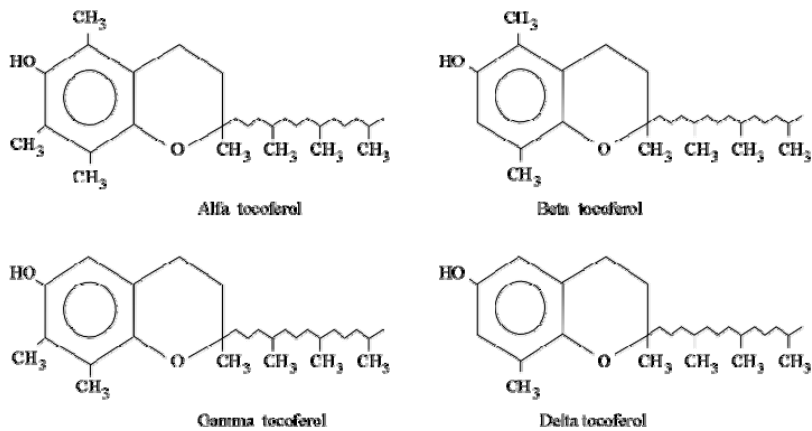


Fig.11 Estructura química de los tocoferoles de la vitamina E. <sup>12</sup>

Cantidades equimolares de estos isómeros (vitámeros). En los tocoferoles, la cadena es saturada, mientras que en los tocotrienoles esta cadena tiene tres insaturaciones. Los tocoferoles y tocotrienoles inhiben la lipoperoxidación principalmente por su capacidad de secuestrar los radicales peróxilos antes de que éstos puedan reaccionar con ácidos grasos de las membranas celulares. Por otra parte, los tocoferoles pueden reaccionar con el radical libre de oxígeno y así proteger las membranas contra estas especies reactivas de oxígeno. El  $\alpha$ -tocopherol reacciona lentamente con el superóxido y a una velocidad controlada por la difusión con los radicales hidroxilo. El RRR- $\alpha$ -tocopherol es la forma más abundante en el plasma humano (aproximadamente 25  $\mu\text{mol/l}$ ), mientras que el  $\gamma$ -tocopherol alcanza solamente 10% de este valor, aun en situaciones en las que el contenido de  $\gamma$ -tocopherol en los alimentos es elevado. Esta especificidad se debe principalmente a la retención selectiva de  $\alpha$ -tocopherol a nivel hepático o alternativamente a la conversión metabólica. <sup>3</sup>

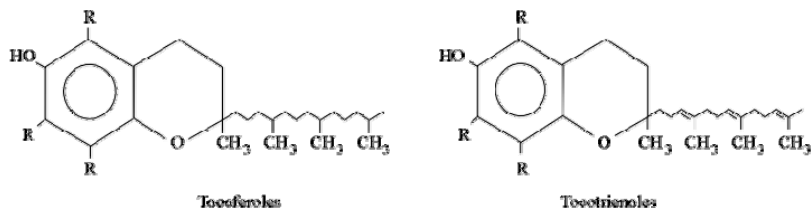


Fig.12 Estructura química de los tocoferoles.<sup>12</sup>

### Función biológica.

In vivo, la vitamina E actúa cuando rompe la cadena de antioxidantes y de esa manera previene la prolongación del daño a las membranas biológicas que causan los radicales libres. En la deficiencia de vitamina E aparece anemia como resultado del daño por radicales libres. De manera semejante la neuropatía, la neuropatía periférica ocurre debido a daño a los nervios causado por radicales libre.<sup>3</sup>

La vitamina E es un potente radical peroxilo y en especial protege a los **ácidos grasos poliinsaturados** AGPI de los fosfolípidos de las membranas biológicas y lipoproteínas del plasma. Cuando los hidroperóxidos de lípidos se oxidan se convierten en radicales peroxilo (ROO) reaccionan con vitamina E (Vit E-OH) con una velocidad 1000 veces mayor que con AGPI (RH). El grupo fenólico hidroxilo de tocoferol reacciona con un radical peroxilo orgánico para formar el hidroperóxido orgánico correspondiente y radical tocoferoxilo (vitamina E-O). De esta manera la vitamina E actúa como un antioxidante que interrumpe la cadena y previene la autooxidación adicional de lípidos. La información adicional acerca de las relaciones de tocoferoles y tocotrienoles in vivo e in vitro.<sup>3</sup>

Los donadores de hidrogeno biológicamente importantes que regeneran tocoferol *in vitro* a partir del radical tocoferoxilo incluyen ascorbato (Vit C) y tioles, sobre todo glutatión. En seguida la vitamina C y los radicales libres pueden reducirse por medio de procesos metabólicos. Este fenómeno



condujo a la idea de reciclamiento de vitamina E en el cual la función antioxidante de vitamina E oxidada se restablece continuamente gracias a otros antioxidantes. Esta red antioxidante depende del suministro de antioxidantes acuosos y de la actividad metabólica de las células.<sup>3</sup>

## **2.2 Fuentes y Almacenamiento.**

La absorción de vitamina E requiere bilis de secreciones pancreáticas, procesos necesarios para la digestión de grasa y la capacitación en enterocitos. Para liberar ácidos grasos libres de los triglicéridos de la dieta se requieren esterases pancreáticas. Los ácidos biliares, monoglicéridos y ácidos grasos libres son componentes importantes de las micelas mixtas.<sup>3</sup>

Los ácidos biliares, necesarios para la formación de micelas mixtas, son indispensables para la absorción de vitamina E en ausencia de secreciones biliares y pancreáticas, la absorción de esta vitamina y su secreción en el sistema linfático es deficiente. En ausencia de ambas, solo se absorben cantidades insignificantes de vitamina E, por lo tanto, en pacientes con obstrucción biliar, enfermedad colestásica del hígado, pancreatitis o fibrosis quística, se presenta deficiencia de vitamina E como resultado de la mala absorción.<sup>3</sup>

La absorción de vitamina E requiere síntesis y secreción de quilomicrones.

Aún no se comprende bien como se realiza el movimiento de la vitamina E a través de la célula que la absorben; no existen descripciones de proteínas intestinales que realicen la transferencia de tocoferol alfa. En la mucosa

intestinal se sintetizan quilomicrones que contienen triglicéridos, colesterol libre y esterificado, fosfolípidos y apolipoproteínas (apo). Además, en los quilomicrones se incorporan vitaminas liposolubles, carotenoides y otros componentes liposolubles de la dieta. Subsecuentemente, el intestino secreta en la linfa los quilomicrones que contienen estas grasas. Incluso en individuos saludables, la eficiencia de la absorción de la vitamina E es baja (15-45% aprox.), según se puede estimar al utilizar tocoferol alfa marcado con isótopos radioactivos. La captación relativa disminuye conforme aumenta la cantidad de vitamina E ingerida, como se demuestra en ratas con el conducto torácico canulado.<sup>3</sup>

A menudo se asume que las diferentes concentraciones en el plasma de varias formas de vitamina E son el resultado de diferencias en la absorción intestinal; sin embargo este no es el caso. Diversas formas de vitamina E, como los tocoferoles alfa y gamma o los tocoferoles alfa RRR y SRR muestran una eficiencia similar aparente de absorción intestinal y secreción en quilomicrones. Todas las formas de vitamina E en la dieta se absorben y secretan en quilomicrones.<sup>3</sup>

### Suministro de Vitamina E a los Tejidos.

Durante el catabolismo de quilomicrones, los tejidos periféricos pueden adquirir vitamina de las lipoproteínas que contiene todas las formas de vitamina E consumida. Después de la secreción hepática de VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) enriquecidos con tocoferol alfa, los tejidos periféricos captan sobre todo tocoferol alfa. El suministro de quilomicrones y de VLDL, tal vez mediado por lipasa de lipoproteína, es importante para el suministro de vitamina E, que se basa en la concentración de tocoferol en los tejidos. Los pacientes con abetalipoproteinemia, quienes absorben mal la vitamina E, constituyen un ejemplo interesante. En estos

pacientes, tocoferol gamma es casi indetectable en el tejido adiposo. El tratamiento con una emulsión de lípidos elaborado con aceite de soya y administrado por vía intravenosa, muestra concentraciones de tocoferol gamma en tejido adiposo iguales a las de tocoferol alfa. Por lo tanto, se cree que la lipasa de lipoproteína cataboliza la emulsión de lípidos y suministra al tejido adiposo ambos tocoferoles, alfa y gamma. Este mecanismo puede tener particular importancia en tejidos que expresen lipasa de lipoproteína como tejido adiposo, musculo y cerebro.<sup>3</sup>

Otro mecanismo importante para suministrar tocoferoles a los tejidos es por vía del receptor de LDL (fracción nociva del colesterol). Al utilizar fibroblastos con y sin actividad de receptor de LDL, Traber y Kayden demostraron mayor eficiencia de la captación de vitamina E con LDL por fibroblastos con actividad de receptor de LDL funcional. Cohn y colaboradores demostraron que, *in vivo*, ambas vías, dependientes de receptor de LDL e independientes de este, son importantes para la captación de tocoferoles en los tejidos.<sup>3</sup>

Tejidos con recambio lento en comparación con recambio rápido de las reservas de vitamina E.

El tocoferol alfa deuterado se usa para evaluar la genética y distribución de tocoferol alfa en varios tejidos. Se ha demostrado que un grupo de tejidos alcanza un equilibrio rápido con la reserva plasmática de tocoferol alfa. Los tejidos como eritrocitos, hígado y bazo reemplazan con prontitud el tocoferol viejo por el nuevo. Otros tejidos, como corazón, músculo y médula espinal, muestran tiempo más cortos para recambio de tocoferol alfa. El cerebro tiene el tiempo de recambio más lento de tocoferol alfa.<sup>3</sup>

En general, durante el agotamiento de vitamina E se conserva el contenido de esta vitamina en el sistema nervioso. Se ha demostrado que el nervio periférico es el elemento del sistema nervioso que responde en mayor

medida ante las concentraciones de vitamina E en la dieta. La concentración de vitamina E en nervios periféricos es más baja que en cualquier otro elemento del sistema nervioso. Así, no es sorprendente que, en seres humanos, los nervios periféricos, y las neuronas sensoriales, son lo más susceptibles ante la deficiencia de vitamina E. Además, en humanos con deficiencia de vitamina E, la concentración de esta vitamina en el nervio safeno externo disminuye antes de la aparición de defectos histológicos o funcionales.<sup>3</sup>

### Sitios de almacenamiento de la Vitamina E.

Se desconocen los mecanismos para la liberación de tocoferoles de los tejidos; ningún órgano funciona como almacén de tocoferol alfa para liberarlo ante la demanda, la mayor parte de la vitamina E en el cuerpo se localiza en el tejido adiposo. Más de 90% de la reserva de tocoferol alfa del tejido adiposo se encuentra en gotas de grasa, y no en las membranas. Handelman y colaboradores, estimaron que se requieren dos años o más para que la relación de tocoferoles alfa : gamma alcancen nuevas concentraciones estacionaria en respuesta ante los cambios a la ingestión en la dieta. Por tanto, el análisis del contenido de tocoferol alfa en tejido adiposo proporciona una estimación útil del estado a largo plazo de la vitamina E. Durante la reducción de peso en humanos se liberan triglicéridos, pero no vitamina E ni colesterol, a partir del tejido adiposo, pero el contenido de tocoferol alfa disminuye en pacientes con deficiencia de vitamina E. La excreción de vitamina E y sus metabolitos por la bilis, orina y heces.<sup>4</sup>

Por sus propiedades antioxidantes, la vitamina E ha sido empleada como suplemento en diferentes enfermedades. Por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística existe malabsorción de los lípidos y la suplementación con

vitamina E es parte de la terapia de rutina, en pacientes hemodializados con enfermedad cardiovascular, la suplementación con vitamina E redujo la incidencia de infartos. En mujeres embarazadas, el tratamiento con vitaminas E y C disminuyó el índice de preeclampsia y mejoró la función endotelial.<sup>4</sup>

En pacientes diabéticos se ha informado un mejor control glicérico. Y también reduce la incidencia de cáncer después del consumo de vitamina E.<sup>3</sup>

### **2.3 Beneficios de la vitamina E.**

#### *Sistema cardiovascular.*

La relación de la vitamina E con enfermedades cardiovasculares se ha estudiado a partir del establecimiento de una asociación entre la peroxidación de los lípidos y tales enfermedades, y constituir éstas la primera causa de muerte en los países desarrollados.<sup>4</sup>

El colesterol LDL también es oxidado durante las modificaciones de las LDL, el cual puede así aumentar su citotoxicidad y aterogenicidad. Las LDL modificadas por oxidación (no las nativas) son potentes quimioatrayentes de los monocitos humanos circulantes, siendo a la vez potentes inhibidores de la motilidad de los macrófagos residentes.<sup>4</sup>

Para que se incremente la toma de las LDL modificadas por los macrófagos, éstas deben alcanzar la última fase de descomposición lipídica. Se ha señalado que la unión de aldehídos a los grupos amino libre de las ApoB constituyen una modificación importante para la internalización por los macrófagos; esto se sostiene por el hallazgo de que anticuerpos contra LDL

modificadas por aldehídos son capaces de reconocer LDL oxidadas en las lesiones ateroscleróticas.<sup>4</sup>

Los antioxidantes (tanto la vitamina E como los carotenos) protegen contra la aparición de estas enfermedades.<sup>4</sup>

El mayor número de estudios sobre vitamina E se ha orientado hacia su posible papel protector contra las enfermedades cardiacas.<sup>4</sup>

La razón de esta situación ha sido que las hipótesis que explican la iniciación del proceso aterogénico se basan en la oxidación de las LDL como el paso clave en la inducción y el progreso de estos eventos. Las LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>) son más fácilmente fagocitadas por los macrófagos formando las células espumosas. Por otra parte, las LDL<sub>ox</sub> son quimiotácticas para los monocitos circulantes e inhiben la motilidad de los macrófagos de los tejidos. También pueden ser citotóxicas para las células endoteliales e incrementar la vasoconstricción en las arterias. Por otra parte, la susceptibilidad de las LDL a la oxidación se ha correlacionado con la severidad de la aterosclerosis.<sup>4</sup>

El  $\alpha$ -tocoferol redujo las lesiones ateroscleróticas. Durante los últimos años se ha encontrado que además de poseer efectos antioxidantes, la vitamina E tiene efectos antiaterogénicos no antioxidantes actuando sobre la señalización celular y la regulación de la expresión de genes. Su efecto inhibitorio de la proliferación de células de músculo liso y de la agregación plaquetaria, ha sido explicado por la capacidad del  $\alpha$ -tocoferol para inhibir la proteincinasa C.<sup>4</sup>

La cicloxigenasa-2 (COX-2) cataliza la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras del proceso de inflamación. COX-2 es inhibida por  $\alpha$ -tocoferol (pero no  $\alpha$ -tocoferol). La vitamina E disminuye la actividad de COX-

2 mediante la reducción de la formación de peroxinitrito, el cual es a su vez un activador de COX-2. En células T humanas se encontró que el acetato y el succinato de  $\alpha$ -tocoferol inhiben la activación del factor kappa B (NF-B), el cual es un factor de transcripción que regula una serie de genes involucrados en el proceso de aterosclerosis. El  $\alpha$ -tocoferol también inhibe algunas moléculas de adhesión y tiene acción de modulador en el proceso de apoptosis. Los efectos inhibitorios de  $\alpha$ -tocoferol a nivel de transcripción de cerca de 30 genes importantes en el desarrollo de la aterosclerosis.<sup>4</sup>

En sujetos diabéticos que reciben 800 UI/día de vitamina E como acetato de  $\alpha$ -tocoferol durante algunas semanas, esta sustancia es bien tolerada. Aumenta la resistencia eritrocitaria a la oxidación y aumenta en la concentración de antioxidantes totales en el suero después del suplemento. Por otra parte, aumenta los niveles de colesterol sérico. En mujeres menopáusicas sanas que reciben 800 UI/día durante 12 semanas se encuentran cambios benéficos en la textura del cabello y la piel.<sup>4</sup>

Además, se observó reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de malondialdehído en suero (marcador de lipoperoxidación) después de la suplementación. Incremento en las concentraciones de magnesio y de antioxidantes totales en el suero, mientras que la superóxido dismutasa eritrocitaria (SOD) se incrementó y las actividades de glutatión peroxidasa (GPx) disminuyeron con el suplemento.<sup>4</sup>

En pacientes diabéticos con dislipidemia moderada y administrándole  $\alpha$ -tocoferol (400 UI/día), de pravastatina (20 mg/día) y de la combinación ( $\alpha$ -tocoferol y pravastatina; 400 UI/día-20 mg/día), durante seis meses disminuye la glucemia basal en 18% ( $p < 0.05$ ), en comparación con pravastatina o  $\alpha$ -tocoferol solos, los cuales no provocaron cambios. El

tratamiento combinado disminuyó en 21% ( $p < 0.01$ ) la concentración de colesterol en el suero en comparación con 7.34 % de la pravastatina sola y de ningún cambio con  $\alpha$ -tocoferol. <sup>4</sup>

El nivel de HDL se incrementó en 80% ( $p < 0.001$ ) después de la terapia combinada en comparación con 30 y 28% ( $p < 0.05$ ) del  $\alpha$ -tocoferol y de pravastatina solos. <sup>4</sup>

### Excreción de vitamina E por la piel.

La piel puede ser una ruta importante de secreción de vitamina E, a principio de la década de los 1970. La piel contiene varias formas de vitamina E similares a la ingerida en la dieta, en tanto que el cerebro prácticamente sólo tiene tocoferol alfa. Por tanto, la vitamina E de la piel tal vez se deriva de quilomicrones que contienen vitamina E de la dieta. <sup>4</sup>

Además, las glándulas sebáceas de la piel pueden secreta vitamina E para suministrar antioxidantes que protegen a los lípidos cutáneos. Si esto es así, esta ruta podría ser importante para la excreción de vitamina E en seres humanos. <sup>4</sup>



### 3. Deficiencia de Vitamina E.

#### Causas de Deficiencias

Solo raras veces se observa deficiencias de vitamina E en humanos y prácticamente nunca se debe a deficiencia en la dieta debido a la distribución casi ubicua de los tocoferoles en los alimentos, en especial aceites y grasas. La deficiencia de vitamina E aparece como consecuencia de anormalidades genéticas TTP-alfa y como resultados de algunos síndromes de mal absorción de grasa (cuadro).

#### 3.1 Por defectos genéticos.

##### 3.1.1 En las proteínas de transferencia de tocoferol alfa.

Los efectos genéticos en TTP-alfa se relacionan con un síndrome característico, AVDE (antes denominado deficiencia familiar aislada de vitamina E (FIBE). Los pacientes AVDE muestran anomalías neurológicas similares a las de ataxia de **Friedreich**. Los síntomas se caracterizan por una neuropatía progresiva con una **regeneración retrograda** de axones de grueso calibre de neuronas sensoriales, y como resultado ataxia. Estos pacientes responden a suplementos orales de vitamina E. Una dosis de 800 a 1200 mg/día por lo general es suficiente para prevenir mayor deterioro de la función neurológica, y en algunos casos, se ha notado mejoría. Los pacientes no tratados presentan concentraciones plasmáticas de vitamina E extraordinariamente bajas (hasta 1/100 de lo normal), pero si se les administra suplemento de vitamina E, la concentración en plasma alcanza lo

normal en unas horas. Sin embargo, cuando se interrumpe la suplementación, las concentraciones plasmáticas de vitamina E descienden en unos días niveles deficientes.<sup>4</sup>

Traber y colaboradores usaron tocoferol deuterados para determinar el defecto bioquímico en pacientes AVED. Con base en datos cinéticos, fue evidente que *a)* se requiere una TTP-alfa hepática que de manera preferencial incorpora RRR- tocoferol alfa en los VLDL nacientes en hepatocito, *b)* no existe discriminadores de la falta de esta proteína de unión a RRR-tocoferol alfa y *c)* los pacientes que discriminan, pero tienen dificultad para mantener concentraciones plasmáticas de RRR-tocoferol alfa, muestran defectos menos graves tal vez en la función de transferencia. La ataxia autosómica recesiva es la más común, está vinculada con un defecto sobre el cromosoma 9 y se caracterizó por ausencia de reflejos tendinosos, pérdida de la sensibilidad profunda y signos cerebelosos y de Babinski. Ben Hamida y colaboradores revelan que pacientes con defectos sobre cromosoma 8 también presentaron concentraciones plasmáticas extraordinariamente bajas de vitamina E. En la actualidad se identifica el defecto genético en TTP-alfa. Además de las mutaciones de acortamiento también se describió la función de transferencia defectuosa de TTP-alfa. Se encontró una transversión timina-a-guanina en el TTP-alfa que causa reemplazo de la histidina en posición 101 por glutamina.<sup>4</sup>

La región que rodea a la histidina 101 debe ser importante para la actividad de transferencia. Esta región posee un alto grado de homología con la proteína de unión a retinaldehído presente en la retina y con la proteína levadura sec14.<sup>4</sup>

Puesto que estas dos últimas proteínas también son de transferencia de lípidos unidos, esta región puede ser importante en estas tres proteínas para su papel en la transferencia de lípidos. En pacientes con AVED se describió retinitis pigmentosa, un síntoma de deficiencia de vitamina E en humanos. Se describieron defectos en el gen TTP-alfa entre AVED con retinitis pigmentosa; mostrando defecto de transferencia en la histidina 101. No se sabe si la homología con la proteína de unión a retinaldehído en la retina es importante para la función de TTP-alfa con el ojo o si la deficiencia de vitamina E por sí misma causa retinitis pigmentosa. El suplemento con vitamina E detiene o hace más lento el avance de la retinitis pigmentosa causada por deficiencia de vitamina E.<sup>4</sup>

### **3.1.2 En las Síntesis de Lipoproteínas.**

Los estudios de pacientes con hipobetalipoproteinemia o abetalipoproteinemia (quilomicrones, VLDL o LDL bajos o indetectable en la circulación) demostraron que las lipoproteínas que contienen apo-B son necesarias para la absorción y transporte en plasma eficaces de lípidos, en especial de la vitamina E. Estos pacientes presentan esteatorrea desde el nacimiento, debido a su capacidad deficiente para absorber la grasa de la dieta, lo que también contribuye a su estado deficiente de vitamina E. Las características clínicas incluyen esteatorrea, retraso del crecimiento, acantocitosis, retinitis pigmentosa y un trastorno neurológico crónico progresivo con ataxia.<sup>4</sup>

Los dos grupos de pacientes carecen de lipoproteínas que contienen apo-B pero el defecto genético subyacente es diferente. Los pacientes homocigotos con hipobetalipoproteinemia tienen un defecto en el gen apo-B y por lo tanto cualquiera lipoproteína que contenga apo-B que sea secretada a la circulación se recambia con rapidez. Los pacientes abetalipoproteinémicos

muestran defectos genéticos en MTP (proteína de transferencia-triglicérido microsomal) que envía la lipidación, normal de apo-B. Así, la secreción de lipoproteínas que contienen apo-B es prácticamente inexistente. En realidad, apo-B no abandona el retículo endoplásmico en ausencia de lipidación por MTP.<sup>4</sup>

A nivel clínico, ambos grupos de sujetos llegan a ser deficientes en vitamina E y desarrollan un síndrome neurológico característico, una neuropatía periférica progresiva si no se les administra suplemento considerable de vitamina E. se recomienda dosis diarias de 100 a 200 mg/kg, o alrededor de 5 a 7 g de vitamina E. En realidad, las concentraciones plasmáticas de vitamina E nunca alcanzan niveles normales.<sup>4</sup>

### **3.2 Por Factores Nutricionales.**

#### **3.2.1 Síndromes de Malabsorción Lipídica.**

La deficiencia de vitamina E ocurre como consecuencia de la mala absorción de grasa debido a que la absorción de esta vitamina requiere secreciones biliares y pancreáticas. La falta de solubilización de las micelas y la mala absorción de los lípidos de la dieta conducen a deficiencia de vitamina E en niños con enfermedad hepatobiliares colestásica crónicas, entre ellas la enfermedad del hígado y anomalías de los conductos biliares intrahepáticos y extra hepáticos. Los niños con enfermedad hepática colestásica y secreción deficiente de bilis en intestino delgado presentan mala absorción grave de grasa. Las anomalías neurológicas, que aparecen desde el segundo año de vida, pueden ser irreversibles si no se corrige la deficiencia de vitamina E.<sup>4</sup>

Los niños con fibrosis quística también pueden sufrir deficiencia de vitamina E, puesto que la secreción de enzimas pancreáticas digestivas causa

esteatorrea y mala absorción de vitamina E, incluso cuando se administra suplementos de enzimas pancreáticas por vía oral. Si la secreción de bilis es deficiente puede ocurrir una deficiencia más grave de vitamina E.<sup>4</sup>

Winklhofer-Roob y colaboradores propusieron que se administrara suplemento de 400 mg diarios de vitamina E a pacientes con fibrosis quística de modo que su concentración de tocoferol alfa aumentara por arriba de 26 a 28  $\mu$ M. Esta concentración más alta de vitamina E en plasma protege a LAD de la oxidación *in vitro*.<sup>4</sup>

Cualquier enfermedad que cause mal absorción de grasa puede producir deficiencia de vitamina E. La lista de enfermedades que se relacionan con deficiencia adquirida de vitamina E, elaborada por Sokol, incluye disfunción crónica o secreción de intestino delgado, enfermedad de Crohn, trombosis vascular mesentérica o seudobstrucción intestinal, síndrome de asa ciega, linfangiectasia intestinal, enfermedad celiaca y pancreatitis crónica. Sin embargo, el desarrollo de síntomas neurológicos por deficiencia de vitamina E en adultos que contraen estas enfermedades puede tardar varias décadas. En adolescentes y adultos, en general se observa un intervalo de 10 20 años entre la identificación de la deficiencia bioquímica de vitamina E y el inicio de síntomas neurológicos. El tiempo prolongado para la aparición de síntomas es resultado de la acumulación previa de vitamina E en casi todos los tejidos y su liberación relativamente lenta del tejido nervioso.<sup>4</sup>

En pacientes con síndrome de mal absorción de lípidos es muy difícil lograr la suplementación de vitamina E puesto que no absorben bien dicha vitamina. Sokol sugiere un tratamiento con RRR-tocoferol alfa (no el ester) con 25 a 50 mg/kg/día con incremento de 50 mg/kg/día hasta alcanzar 150 a 200 mg/día si la relación en suero de tocoferol alfa con lípidos totales no se normaliza (+ 0.8 mg/g). La dosis se debe administrar en el momento de flujo biliar máximo varias horas antes de administrar cualquier medicamento que

puede interferir con la absorción de vitamina E; se puede usar inyecciones intramusculares de vitamina E: como Viprimol (Hoffmann La Roche, Inc; Nutley, NJ) para suministrar 1 a 2 mg/kg/día. Un Ester hidrosoluble de vitamina E, como el succinato de *d*-alfa-tocoferol polietilenglicol-1000(TPGS, Eastman Chemical Products, Kingsport, TN), se absorbe cuando se administra por vía oral, al parecer no es tóxica y corrige o previene la disfunción neurológica. Sin embargo, no deben emplearse productos como TPGS si el paciente sufre insuficiencia renal o deshidratación, puesto que la excreción del polietilenglicol absorbido puede ser deficiente.<sup>4</sup>

### **3.2.2 Administración Nutricional Parenteral Total.**

Los pacientes a quienes se administran nutrición parenteral total (NPT) reciben todos los nutrientes recibidos y vitamina E (10ml) como parte de una mezcla de vitaminas y como componente de una emulsión de lípidos que también proporcionan ácidos grasos esenciales y calorías. La mayor parte de estas preparaciones intravenosas de emulsiones de lípidos se elaboran con aceite de soya para suministrar AGPI. Sin embargo estas emulsiones contienen concentraciones elevadas de tocoferol alfa. En pacientes con NPT, la venoclisis de AGPI puede conducir a un mayor requerimiento de vitamina E. La venoclisis de emulsiones de lípidos eleva las concentraciones de tocoferol gamma solo durante el procedimiento, 24 horas después de la venoclisis las concentraciones de tocoferol gamma retornan a la línea basal. Además, en paciente con MPT a largo plazo, quizá la vitamina E se agota en los tejidos debido a que las emulsiones de lípidos retiran tocoferol alfa de las lipoproteínas del plasma y lo retornan al hígado. Por tanto, las emulsiones de lípidos que se emplean en la actualidad para NPT suministran una alta concentración de AGPI y como resultado aumentan los requerimientos de antioxidantes liposolubles sin proporcionar suficiente tocoferol alfa. Estos

problemas pasan casi inadvertidos, tal vez debido al prolongado intervalo necesario para que se desarrollen síntomas de deficiencia de vitamina E.<sup>4</sup>

#### 4. Patología de la Deficiencia de Vitamina E en Humanos.

Las manifestaciones primarias de deficiencia de vitamina E en humanos son ataxia espinocerebelosa, miopatía de musculo esquelético y retinopatía pigmentada. De manera similar cuando se administran de manera experimental dietas deficientes en vitamina E a ratas y monos, estos desarrollaron ataxia y degeneración neuroaxional en el tallo cerebral, médula espinal y nervios periféricos, y también degeneración pigmentada de la retina.<sup>4</sup>

Se describió un patrón distinto en el avance en los sistemas neurológicos resultantes de deficiencia de vitamina E en humanos. El primer síntoma que se observó es hiporreflexia o arreflexia. Los pacientes con enfermedad hepatobiliar colestásica no tratada, presentan al final de la primera década de vida, una combinación de ataxia espinocerebelosa, neuropatía y oftalmoplejía. El avance de los síntomas neurológicos es más lento en niños con fibrosis quística y abetalipoproteinemia. Estas observaciones sugieren que hay mayor estrés oxidativo en pacientes con enfermedad estática colestásica.<sup>4</sup>

En niños y adultos la deficiencia causa neuropatía periférica progresiva con degeneración retrograda con los axones de grueso calibre en neuronas sensoriales según una revisión en humanos, los axones mielinizados de grueso calibre de los nervios sensoriales periféricos constituyen el principal blanco en la deficiencia de vitamina E en humanos con deficiencia de vitamina E es común la disminución de la amplitud de potencial de acción en nervios sensoriales, en tanto que el retraso de la velocidad de conducción, un indicador de desmielinización, es poco habitual. Por lo tanto la anomalía primaria en los nervios sensoriales es degeneración axónica y



no desmielinización: ósea primero hay degeneración axónica y luego desmielinización.<sup>4</sup>

Se puede observar distrofia axónica en los cordones posteriores de la médula espinal y los fascículos dorsal y ventral espinocerebelosos. De manera específica se han observado axones distróficos e hinchados esferoides en los núcleos gracilis y cuneiformes del tallo cerebral. Se puede encontrar acumulación de lipofuscina en el citoplasma de neurona sensoriales dorsales y células de Schwann periféricas.<sup>4</sup>

Con deficiencia avanzada de vitamina E la prueba de potenciales evocados en nervios somatosensoriales demuestra un retardo central de la conducción sensorial, que se correlaciona con la degeneración de los cordones posteriores de la médula espinal.<sup>4</sup>

#### **4.1 Presentación clínica de las deficiencias de vitamina E**

##### **Abetalipoproteinemia.**

La formación y la exocitosis de quilomicrones en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino son etapas necesarias para que pasen lípidos a la circulación general. Una de las proteínas necesarias para el montaje y la secreción de los quilomicrones es la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, que muestran mutación en personas con abetalipoproteinemia. Los niños con dicho trastorno muestran mala absorción de grasas, y en particular, las consecuencias de la vitamina E (retinopatía y degeneración espinocerebelosa). Las pruebas bioquímicas indican bajos niveles plasmáticos de apoproteína B, triglicérido y colesterol. Las anomalías de lípidos de membrana originan acantosis de eritrocitos (células espinosas). Los datos de la biopsia intestinal confirman el

diagnóstico, y se caracterizan por ingurgitación de las células epiteliales, con gotitas de lípido. El clínico aporta calorías al suministrar una dieta con poca grasa que contenga triglicéridos de cadena mediana que son absorbidos fácilmente y liberados en forma directa a la circulación porta, con lo cual esquivan el defecto de la abetalipoproteinemia. A veces la poca absorción de los ácidos grasos de cadena larga origina deficiencia de ácidos grasos esenciales. A menudo se necesitan dosis altas de vitaminas liposolubles, en particular vitamina E.<sup>5</sup>

### **Enfermedad Celiaca.**

La enfermedad celiaca, llamada también “esprué celiaco”, “esprué no tropical” y “enteropatía sensible al gluten”, es un cuadro inflamatorio del intestino delgado desencadenado por la ingesta de trigo, centeno y cebada en personas con ciertas predisposiciones genéticas.<sup>5</sup>

Los grupos de alto riesgo que presentan dicha enfermedad comprenden parientes de primer grado y personas con diabetes mellitus de tipo I y tiropatías autoinmunitaria. Prácticamente todas las personas con dermatitis herpetiforme tiene enteropatía sensible al gluten.<sup>6</sup>

La enfermedad celiaca por lo común se manifiesta hacia los dos años de edad, después de que en la dieta se introduce el trigo, o en etapa ulterior, entre los 30 y 49 años. Las personas con ataque notable de la mucosa tienen como cuadro inicial diarrea acuosa, pérdida ponderal o restricción del crecimiento y las manifestaciones clínicas de deficiencia de vitaminas y minerales. Hay mala absorción de todos los nutrientes, en particular carbohidratos, grasas, proteínas, electrolíticos, vitaminas liposolubles, calcio, magnesio, hierro, ácido fólico y zinc.<sup>6</sup>

Algunos sujetos tienen menos secreción de enzimas pancreáticas por la liberación menor de colecistocinina y de secretina en la mucosa intestinal

afectada. La diarrea surge por muy diversos mecanismos, que incluyen disminución del área de superficie para la absorción de agua y electrolitos; el efecto osmótico de nutrimentos lumenales no absorbidos, y la estimulación de la secreción de líquidos intestinales por mediadores de inflamación y ácidos grasos no absorbidos.<sup>5</sup>

Un número importante de adultos con enfermedad celiaca tienen como cuadro inicial anemia u osteoporosis sin síntomas gastrointestinales; tales personas a menudo tienen enfermedad en la zona proximal que disminuye la absorción de hierro, ácido fólico y calcio, pero quedan con una superficie adecuada en las demás asas intestinales para la absorción de otros nutrientes. Otras manifestaciones extraintestinales de enfermedad celiaca incluyen erupción (dermatitis herpetiforme), trastorno neurológico (miopía, epilepsia), trastornos psiquiátricos (depresión, paranoia) y perturbaciones de la reproducción (infertilidad, aborto espontáneo).<sup>5</sup>

### **Síndrome de Intestino Corto.**

Es la mala absorción causada por ablación del intestino delgado. La gravedad de la mala absorción depende del sitio y la extensión de la ablación, la capacidad de adaptación del intestino y la función del intestino residual, los mecanismos de mala absorción después de ablación del intestino delgado comprenden una menor superficie de absorción, disminución de la concentración luminal de sales biliares, tránsito rápido e hiperproliferación bacteriana, la ablación yeyunal limitada suele ser mejor tolerada porque siguen siendo normales la absorción de sales biliares y vitamina B12.<sup>6</sup>

## **Cirrosis Biliar Primaria.**

Es una enfermedad inmunitaria de causa desconocida que se caracteriza por la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos y la presencia de anticuerpos antimitocondriales. Predominan en las mujeres (10:1). Aunque es más común en los caucásicos de Norteamérica y Europa, se han producido casos en todas las razas. No se sabe la razón por la que la prevalencia esta aumentado en las poblaciones del mundo occidental.

*Fase I:* lesión ductal florida, que se caracteriza por inflamación periductal acentuada y lesión de los conductos biliares interlobulares y septales. En la inflamación predominan los mononucleares y puede acompañarse de granulomas. Estos rasgos patognomónicos en ocasiones son irregulares y coexisten con características de la fase terminal.<sup>5</sup>

*Fase II:* proliferación ductal, proliferación biliar acentuada en las vías porta y colestasis precoz, combinadas con inflamación periporta del tipo que también se observa en la hepatitis crónica.<sup>5</sup>

*Fase III:* fibrosis, que se caracteriza por inflamación menguante y fibrosis septal progresiva con distorsión de la arquitectura normal. En ocasiones predomina la colestasis.<sup>5</sup>

*Fase IV:* cirrosis. Entre las características que ayudan a distinguir entre la cirrosis biliar primaria y la de otros tipos están la ausencia de conductos biliares, la infiltración continua con células mononucleares y la colestasis.

El síntoma más característico es el prurito insidioso. No se conoce su causa y aparece en cualquier fase de la enfermedad. A menudo también conlleva fatiga. Otras veces se caracteriza por síntomas de malabsorción de las vitaminas liposolubles, incluyendo deficiencia de vitamina A, D, E o K.

TRATAMIENTO: debe incluir, además de los medicamentos específicos, la corrección de la deficiencia de vitamina A, D, E y K y el uso de antipruríticos, como colestiramina (de 16 a 32 g/día).<sup>5</sup>

El acetato de  $\alpha$ -tocoferol es el análogo más usado en suplementos alimenticios y productos cosméticos debido a que la esterificación le confiere estabilidad. En el intestino, los ésteres de vitamina E son escindidos a su forma no esterificada por la acción de las esterasas intestinales.

El aceite de semilla de algodón y de palma contiene ambos tocoferol, alfa y gamma en igual proporción además, el aceite de palma contiene grandes cantidades de tocotrienoles alfa t gamma. Los granos de cereales no procesados y las nueces son buenas fuentes de vitamina E en tanto que las frutas y vegetales también contiene cantidad aunque más pequeñas, en especial la grasa animal también contiene vitamina E.<sup>5</sup>

La vitamina E se encuentra disponible en distintas presentaciones comerciales: una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles naturales (extraída de fuentes naturales), como RRR- $\alpha$ - tocoferol; el  $\alpha$ -tocoferol sintético, el cual es una mezcla racémica equimolar de ocho estereoisómeros (holo-rac- $\alpha$ -tocoferol), o una mezcla de ésteres de tocoferol sintéticos (succinato de  $\alpha$ -tocoferol o acetato de  $\alpha$ -tocoferol).<sup>5</sup>

### **Neuropatía Periférica Progresiva.**

La neuropatía periférica describe el daño al sistema nervioso periférico, la vasta red de comunicaciones que transmite información desde el cerebro y la médula espinal (el sistema nervioso central) a todas las demás partes del cuerpo. Los nervios periféricos también devuelven información sensorial al cerebro y a la médula espinal tal como el mensaje que los pies están fríos o que un dedo ha sufrido una quemadura. El daño al sistema nervioso

periférico causa interferencias a estas conexiones tan importantes. Al igual que el efecto de la estática en una línea telefónica, la neuropatía periférica distorsiona y a veces interrumpe los mensajes entre el cerebro y el resto del cuerpo.<sup>6</sup>

Debido a que cada nervio periférico tiene una función altamente especializada en un sitio específico del cuerpo, una amplia gama de síntomas puede aparecer cuando los nervios se dañan. Algunas personas pueden experimentar sensaciones efímeras de entumecimiento, picazón o pinchazos (parestesia), hipersensibilidad táctil, o debilidad muscular. Otras pueden sufrir síntomas más severos, incluyendo dolores quemantes (especialmente en las noches), deterioro muscular, parálisis, o mal funcionamiento de órganos o glándulas. Algunas personas se tornan incapaces de digerir fácilmente los alimentos, mantener niveles normales de presión arterial, transpirar normalmente o lograr una función sexual normal. En casos extremadamente avanzados, la respiración puede hacerse difícil, o puede ocurrir una falla total en el funcionamiento de algún órgano.<sup>6</sup>

Los síntomas se relacionan al tipo de nervio que se afecta y pueden percibirse a través de un período de días, semanas o años. La debilidad muscular es el síntoma más común de daño a un nervio motor. Otros síntomas pueden incluir calambres dolorosos, fasciculaciones (contracción incontrolada de los músculos, visible bajo la piel), pérdida de masa muscular, degeneración de los huesos, y cambios en la piel, el pelo y las uñas. Estos cambios degenerativos generales también pueden ser el resultado de la pérdida de fibras de los nervios sensoriales o autonómicos.<sup>6</sup>

La neuropatía periférica puede ser heredada o adquirida. Las causas de la neuropatía periférica adquirida incluyen una lesión física (trauma) a un nervio, tumores, toxinas, respuestas auto-inmunes, deficiencias nutritivas, alcoholismo o desórdenes vasculares o metabólicos.<sup>6</sup>

*Deficiencias vitamínicas y alcoholismo* pueden causar daños generalizados a los tejidos nerviosos. Las vitaminas E, B1, B6, B12 y niacina son esenciales para el funcionamiento sano de los nervios. Una deficiencia de tiamina se encuentra comúnmente entre las personas alcohólicas, porque generalmente éstas tienen malos hábitos alimenticios. La deficiencia de tiamina puede causar una neuropatía dolorosa en las extremidades. Algunos investigadores creen que el consumo excesivo de alcohol puede, por sí solo, contribuir directamente al daño de los nervios, condición conocida como neuropatía alcohólica.<sup>6</sup>

## **4.2 Requerimientos e Ingestión Recomendada.**

Unidades de vitamina E.

La recomendación actual en la dieta RDA para vitamina E es 8ml para mujeres y 10ml para hombres de RRR-tocoferol alfa o de equivalentes de RRR. Tocoferol alfa (alfa-TE). Se asume que tocoferol gamma sustituya tocoferol alfa con una eficiencia de 10%, tocoferol beta de 50% y tocoferol alfa de 30%. Sin embargo, de manera funcional estas formas de vitamina E no son equivalentes de tocoferol alfa esto sugiere que el destino metabólico del tocoferol gamma es muy diferente al del tocoferol alfa. Por tanto fuentes de AGPI con concentraciones elevadas con tocoferol gamma y concentraciones bajas de tocoferol alfa, como los aceites de maíz y de soya pueden incrementar una peroxidación in vivo de lípidos.<sup>4</sup>

## 5. Efectos Nocivos Asociados al Consumo de Suplemento.

Desde 2001 se calculó que 70% de la población de Estados Unidos consume suplementos dietarios de manera ocasional y que 40% lo hace regularmente.<sup>4</sup>

En 2005, la población americana consume al menos 400 UI/día de vitamina E y la mediana de ingesta diaria es de 8.8 UI/día.<sup>4</sup>

Parte del peligro potencial del consumo de altas dosis de vitamina E podría atribuirse a su efecto de desplazar otros antioxidantes solubles en las grasas y romper el balance natural del sistema antioxidante. También puede inhibir las enzimas citosólicas glutatión S-transferasas, las cuales contribuyen a detoxificar drogas y toxinas endógenas. De hecho, al suministrar  $\alpha$ -tocoferol y  $\alpha$ -caroteno se da un incremento significativo en el riesgo de choque hemorrágico. La vitamina E tiene propiedades anticoagulantes, posiblemente al interferir con los mecanismos mediados por vitamina K. Potenciando los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico, por lo que se debería alertar sobre este efecto cuando se consumen ambas sustancias. La vitamina E puede actuar promoviendo la lipoperoxidación cuando existe la carencia.<sup>4</sup>

Entre otros efectos tóxicos cabe mencionar las alteraciones en la mineralización del hueso. Sufren dolor de cabeza, fatiga, náuseas, visión borrosa y problemas gastrointestinales.<sup>4</sup>



## 6. Conclusiones.

A la vitamina E se le conoce también como tocoferol, es un nutriente liposoluble, que tiene cuatro variantes alfa, beta, gamma y delta. Pertenece al grupo de antioxidantes, propiedad que le permite proteger al organismo de la oxidación producida por los radicales libres, los cuales son generados por oxígeno, contaminación ambiental, humo del tabaco y pesticidas.

Tiene como función: Aliviar la fatiga, prevenir y disolver coágulos sanguíneos, proporcionar oxígeno al organismo retardando el envejecimiento, permitir que las funciones metabólicas del hígado y tejido muscular se realicen adecuadamente.

Este nutriente lo podemos encontrar en aceites de germen de trigo, soya, girasol, maíz y oliva, frutos secos, semillas, cereales integrales, vegetales de hojas verdes, cocos, aguacates, ciruela, manzana, zarzamoras, plátano y zanahoria.

Es valorado en la industria cosmética por que tiene la capacidad de incrementar el flujo sanguíneo, oxigenar y regenerar los tejidos.

Su deficiencia puede presentarse al no incluir en el régimen alimenticio, o cuando se tiene problemas intestinales que impiden que se absorban las grasas provocando alteraciones sistémicas mencionadas en esta tesina.

Con la información recabada de las fuentes bibliográficas aquí mencionadas; podemos concluir que la vitamina E, es esencial en el buen funcionamiento del cuerpo humano, ya que interviene en varias funciones de este; siendo la deficiencia de dicha vitamina un acompañante para generar una alteración sistémica más no el origen de esta.

## 7. Referencias Bibliograficas.

1. Pacheco D. Bioquímica Médica. Cd. México: Editorial Limusa 2006 Pp 547.
2. Devlin T. Bioquímica Médica. 4<sup>a</sup> .ed. Cd. México: Editorial Revertè Barcelona México 2004 Pp 514-525
3. Murray R. Harper Bioquímica.17.ed.Cd. México: Editorial Manual Moderno 2007.Pp514\_525.
4. Nutrición en Salud y Enfermedad. 9<sup>a</sup>.ed. Cd. México: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana 2002.
5. Blé J. Díaz J. Méndez J. Is vitamin-E supplementation beneficial or harmful? Gac Med Mex. 2008 Mar-Apr; 21 Suppl 13:s129-33.
6. Drazen J, Gill G, Grigg R, Kokko J, Mandel G, Powell D, Schafer A, Cecil Medicina Interna. 21<sup>a</sup> ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana España. Vol. I. 2002.
7. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Larry J, Harrison Principios de Medicina Interna. Editorial McGraw-Hill Interamericana Ed. 16. Vol.II. 2006.
8. Casanueva E. Kaufer M. Pérez A. Arroyo P. Nutriología Medica. 2<sup>a</sup> ed. D.F. México Editorial Médica Panamericana. 2001.

9. Burgess C. Tropical vitamins. J Drugs Dermatol. 2008 Jul; 7(7 Suppl).
10. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin e in human health and disease. Crit Rev Clin Lab Sci. 2008; 45 (5):417-50.

### Índice de Imágenes.

11. Esquema 1. Clasificación de las vitaminas

12. Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. Las vitaminas liposolubles y hidrosolubles.  
(<http://www.monografias.com/trabajos11/lasvitam/lasvitam.shtml>).

13. Fig. 11, 12. Estructuras químicas de la vitamina E  
([http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol11\\_1\\_97/ali07197.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol11_1_97/ali07197.htm)).