



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“PANORAMA E IMPORTANCIA DE LA VITAMINA A (RETINOL) EN LA NUTRICIÓN HUMANA”

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO DE ALIMENTOS
PRESENTA:
CARLOS ALBERTO PÉREZ VILLANUEVA



MEXICO, D.F.

2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: LUCÍA CORNEJO BARRERA
VOCAL: Profesora: MARÍA DE LOURDES OSNAYA SUAREZ
SECRETARIO: Profesora: ROSA MARÍA ARGOTE ESPINOSA
1er. SUPLENTE: Profesora: LILIANA ROCÍO GONZÁLEZ OSNAYA
2° SUPLENTE: Profesora: ARGELIA SÁNCHEZ CHINCHILLAS

EL TEMA FUE DESARROLLADO EN EL DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGÍA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNAM.

ASESOR:

M. EN C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

SUSTENTANTE:

CARLOS ALBERTO PÉREZ VILLANUEVA

Dedicatorias

Gracias a Dios por permitirme terminar este ciclo de mi vida.

A mi mamá por ser la mejor y porque la quiero. Te dedico mi esfuerzo.

A mi hermanita Jazmín, por ser mi gran amiga y confidente.

A Ely por creer en mí y por su apoyo incondicional.

A mi abuelita Gabina por su cuidado y ejemplo. Siempre estarás en mi pensamiento.

A mi tío Carlos por permitirme compartir tiempo y alegrías. A Martha por confiar en mí.

A Noel y Agustín por su gran amistad.

A la M. en C. Lucía Cornejo por su guía y por ayudarme a lo largo de la tesis.

Agradecimientos

A la Universidad y en especial a la Facultad de Química por proporcionarme las herramientas para concluir esta importante etapa.

A mi familia por estar unida en las buenas y en las malas.

A la M. en C. Imelda Velázquez por su ayuda en la búsqueda de información.

A las M. en C. Rosita Argote y Lourdes Osnaya por su disposición en la revisión de este proyecto.

A mis amigos que conocí a lo largo de la carrera, por los momentos que pasamos.

¡A todos ustedes, Gracias!

Índice

	<i>Página</i>
Tabla de abreviaturas	1
1.- Introducción	3
2.- Objetivos	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
3.- Historia	7
Descubrimiento de las funciones de la vitamina A	9
4.- Estructura química y propiedades	12
Nomenclatura	22
5.- Fuentes	27
6.- Funciones	32
7.- Enfermedades carenciales y suplementación	43
8.- Hipervitaminosis	65
Hipervitaminosis A en humanos	67
Hipervitaminosis A crónica en humanos	69
Signos y síntomas de la toxicidad crónica por vitamina A	71
9.- Requerimientos	72

	<i>Página</i>
Niveles de ingesta y recomendaciones	72
10.- Estabilidad	74
Estabilidad de carotenoides	75
Efecto de la oxidación	77
Efecto de la composición lipídica	79
Efecto de la estructura	80
Efecto de la temperatura	81
Efecto de la luz	84
Efecto del pH	85
Efecto del almacenamiento	86
11.- Conclusiones	87
12.- Bibliografía	89

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		Página
1	Nombre semi-sistemáticos de diversos carotenoides	22
2	Distribución de carotenoides en diversos alimentos	28
3	Alimentos que contienen vitamina A	30
3	Alimentos que contienen vitamina A (cont.)	31
4	Concentración promedio de retinol, hemoglobina y hierro en sangre en los niños desnutridos moderados y eutróficos	45
5	Prevalencia de deficiencia de vitamina A según tres indicadores en niños desnutridos moderados y eutróficos	47
6	Valores bajos de hemoglobina, VCM, porcentaje de saturación de trásferrina y hierro en niños desnutridos moderados y eutróficos	48
7	Signos y síntomas de la hipervitaminosis A aguda en niños y adultos	68
8	Dietas recomendadas permitidas y niveles tolerables de ingesta superior de vitamina A por etapa de vida (en EUA)	73

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	Página
1 Estructura del retinol	13
2 11- <i>cis</i> -retinal	14
3 Derivado del retinol: β -glucurónido de retinilo	15
4 Análogo de vitamina A. Éster metílico de retinilo	15
5 Otro análogo de vitamina A. 15-dimetil retinol	16
6 Estructuras químicas de β -caroteno y licopeno	17
7 Estructuras químicas de fitoeno y fitoflueno	18
8 Estructuras químicas de β -apo-8'-carotenal, crocetina, peridina, decaprenoxantina, semi- β -carotenona y rodoxantina.	20
9 Configuraciones de la zeaxantina	21
10 Grupos terminales presentes en las moléculas de los pigmentos carotenoides	23
11 Estructuras químicas de α - β - γ -caroteno, β -criptoxantina, licopeno, luteína y zeaxantina	25

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA

1 Función visual de la vitamina A	37
2 Propuesta central de división (línea sólida) e itinerarios (línea discontinua)	40

Tabla de abreviaturas

CC quimiocina: quimiocina *cis-cis*.

CD4+: Son un tipo de glóbulo blanco, también llamados linfocitos T, células T, o células T auxiliares.

CD8+: Linfocitos T cito tóxicos.

CRABP: Proteína transportadora celular específica del ácido retinoico.

CRALBP: Proteína transportadora celular específica del retinaldehído.

CRBP: Proteína transportadora celular específica del retinol.

CIC: Citología de impresión conjuntival.

DE: Desviación estándar.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

DVA: Deficiencia en vitamina A.

EPEC: *Escherichia coli* enteropatogénica.

EPO: Eritropoyetina.

ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigénica.

ER: Equivalentes de retinol.

FS: Ferritina sérica.

GMPc: monofosfato de guinidina cíclico.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

µg: microgramos.

mg: miligramos.

mL: mililitros.

Na⁺: Sodio.

NAD⁺: dinucleótido de nicotinamida adenina oxidado.

MCP-1: Proteína-1 Quimioattractora de monocitos o monocito quimio atrayente.

nm: nanómetros.

RBP: Proteína de unión al retinol.

RDR: Prueba de dosis respuesta relativa.

REs: Ésteres de retinilo hepáticos.

TH1: células T ayudantes de tipo 1

TH2: células T ayudantes de tipo 2

TTR: transtíterrina.

UDP-glucurónico: ácido uridin difosfato glucurónico. **UI**:

Unidad Internacional.

UV: ultra violeta.

VCM: Volumen corpuscular medio.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

1.- Introducción

En este trabajo se describirá un panorama general de la vitamina A (retinol) tomando en consideración su historia, funciones, fuentes, deficiencias, toxicidad, requerimientos y estabilidad.

La historia de la vitamina A data desde principios del siglo XX, cuando McCollum y Davis, así como Osborne y Mendel de manera paralela descubren casi al mismo tiempo una sustancia desconocida a la que se le llamaría factor liposoluble A. Más tarde Osborne y Mendel encontraron que también el aceite de hígado de bacalao puede utilizarse para evitar en ratas el desarrollo de Xeroftalmía. Posteriormente Palmer y Kempster investigaron que al suplementar una dieta para aves con hígado de cerdo y con ausencia de pigmentos amarillos, estas crecieron normalmente y produjeron huevos con yemas incoloras y pollitos normales. Hasta 1930 T. Moore llegó a la conclusión que el caroteno amarillo extraído de fuentes vegetales era la provitamina A o precursor de vitamina A (retinol). Años más tarde la función visual de la vitamina A fue aclarado en gran detalle por G. Wald que culminó con el premio Nobel para él y sus colaboradores al describir el ciclo visual. La vitamina A puede encontrarse como: retinol, ácido retinoico y retinal, estos últimos son menos activos, biológicamente, los carotenoides son precursores de la vitamina A. (Wolf 2001).

El retinol es un alcohol cíclico, insaturado, de veinte átomos de carbono en su molécula, existen cinco dobles enlaces conjugados, incluido el doble enlace del

anillo que esta conjugado con los de la cadena lateral. No todos los carotenoides son precursores de la vitamina A, por lo que se pueden dividir en dos grandes grupos: pro vitamínicos y no pro vitamínicos. La capacidad de los carotenos para actuar como provitamina A depende de la conversión en retinol por los animales. Entre los alimentos de origen vegetal que aportan vitamina A se encuentran: zanahoria, naranja, mango, papaya, ciruela entre otros. *(Meléndez-Martínez 2004)*.

Algunos alimentos de origen animal que aportan vitamina A son: leche, hígado, huevo, mantequilla y queso. *(Tran 2007)*.

La vitamina A es indispensable ya que no se puede sintetizar de *novo* y participa en muchos procesos de proliferación celular y diferenciación celular. *(Alarcón-Corredor 2007)*.

La vitamina A es uno de los micronutrientes que presenta una prevalencia de deficiencia más elevada a escala global, especialmente en países subdesarrollados. *(De Abreu 2005)*.

La deficiencia de vitamina A está relacionada con enfermedades gastrointestinales, parasitosis intestinal, malaria, desarrollo de anemia, deteriora el estado del hierro y otros padecimientos. *(Taylor 2008)*.

A diferencia de la carencia de vitamina A, la hipervitaminosis A no se considera un problema de salud en ninguna región del mundo. Sin embargo, existe el peligro creciente que la hipervitaminosis A se esté transformando en un problema clínico de frecuencia creciente y de alto riesgo debido a la automedicación y a la sobreprescripción. *(Alarcón-Corredor 2006)*.

La ingesta recomendada de vitamina A para infantes oscila entre 400 a 600 µg/ día, adultos de 700 a 900 µg/ día, mujeres lactantes de 1200 a 1300 µg/ día y embarazadas de 800 µg/ día. (*Penniston 2003*).

La degradación de los retinoides muestra las características típicas de reacciones de radicales (*Loveday 2008*).

Además los carotenoides debido a su estructura están sujetos a muchos cambios químicos por las distintas condiciones de procesamiento que se emplea en la industria alimentaria, por lo que su pérdida, además de producir cambios en el color del alimento, conlleva una disminución de su valor nutricional. (*Meléndez-Martínez 2004*).

2.- Objetivos

OBJETIVO GENERAL: Dar un panorama general sobre la importancia de la vitamina A y carotenos en la nutrición humana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ◆ Conocer como se llevó a cabo el descubrimiento y establecimiento de la estructura química de la vitamina A y compuestos relacionados.
- ◆ Nombrar las fuentes principales de vitamina A tanto de origen animal y de origen vegetal.
- ◆ Describir como interviene la vitamina A en la función visual y en otras funciones que realiza en el cuerpo humano.
- ◆ Enumerar algunas características que se manifiestan al tener un cuadro clínico de deficiencia en vitamina A.
- ◆ Resaltar la importancia del consumo de vitamina A y los requerimientos de esta para infantes y adultos.
- ◆ Dar a conocer las características que se manifiestan al ingerir dosis altas de Vitamina A.
- ◆ Evaluar la estabilidad de carotenoides y retinoides y conocer como se ven afectadas sus propiedades al cambiar alguna variable.

3.- Historia

El descubrimiento de la vitamina A data de 1906, cuando E. B. Hart, se comprometió a comprobar si con el análisis químico disponible en ese momento se podría predecir el valor nutritivo de la comida. En este tiempo, el dogma de Justus von Liebig determinaba que la alimentación de animales de granja estaba formada por una dieta de proteínas, hidratos de carbono, grasas y algunos minerales que se consideraban suficientes para el crecimiento y la salud. Hart, en un esfuerzo para poner a prueba esta hipótesis, llevó a cabo investigaciones con el ganado. En 1907, E. V. McCollum, comenzó a trabajar en el grupo de investigación de Hart. En lugar de la experimentación con vacas, McCollum comenzó experimentos de dietas con ratas. Al mismo tiempo, los investigadores de la Universidad de Yale T. B. Osborne y L. B. Mendel, utilizando el mismo procedimiento, indicaban que existían otros factores diferentes a los hidratos de carbono, proteínas y grasas, que eran necesarios para el mantenimiento de la salud de los animales. Así, para 1917, McCollum y Davis (considerados los descubridores de la vitamina A) llaman a esta sustancia desconocida, factor liposoluble A (vitamina A), para distinguirlo de otro factor dietético esencial, recientemente descubierto, denominado factor hidrosoluble B (vitamina B). (Wolf 2001).

Más tarde, Osborne y Mendel encontraron que también el aceite de hígado de bacalao puede utilizarse para evitar en ratas el desarrollo de xeroftalmía. En los intentos de aislar e identificar el factor, Osborne y Mendel obtuvieron un aceite de color amarillo de la grasa de mantequilla, yema de huevo, grasa y aceite de hígado de bacalao, pero no se obtuvo de la manteca de cerdo ni del aceite de oliva; posteriormente Steenbock notó que los extractos activos elaborados con mantequilla, yema de huevo o ciertos vegetales como zanahoria fueron de color amarillo, mientras que los extractos de manteca de cerdo, inactivos en la promoción del crecimiento, eran blancos. Steenbock se dió cuenta, sin embargo, que los factores solubles activos en grasa existían en los extractos blancos de hígado o riñón. Por lo tanto, Steenbock y P. W. Boutwell propusieron la hipótesis (no completamente confirmada por otros 100 años) que el factor soluble en grasa se asocia con un pigmento amarillo (ahora conocido como β -caroteno) y propusieron que era convertida en una incolora forma activa (vitamina A o retinol). Entre tanto Palmer y Kempster investigaron que los pollos alimentados con una dieta libre de los pigmentos de color amarillo: maíz blanco, leche descremada y harina de hueso, dejaron de crecer y comenzaron a fallar, ellos suplementaron la dieta con una cantidad pequeña de hígado de cerdo (que no contiene pigmentos de color amarillo) y encontraron que, aunque las aves no habían recibido ningún pigmento amarillo, crecieron normalmente y pusieron sus huevos. Las yemas de huevo resultantes eran incoloras, pero cuando nacieron, los huevos produjeron pollitos normales.

No fue hasta 1930 que T. Moore resolvió el conflicto al probar que el pigmento amarillo extraído de fuentes vegetales, grasa de mantequilla o yema de huevo y purificada como caroteno, se convirtió en el factor activo en el cuerpo del animal. Moore alimentó con caroteno cristalino puro (amarillo) a ratas jóvenes y observó la acumulación de retinol (incoloro) en sus hígados. Moore llegó a la conclusión de que el caroteno amarillo es la provitamina o precursor de vitamina A (retinol).
(Wolfe 1996).

DESCUBRIMIENTO DE LAS FUNCIONES DE VITAMINA A

En la década de 1930, el aislamiento y la estructura química de β -caroteno y retinol son determinadas por Karrer y colaboradores. La conversión enzimática de β -caroteno a retinol que se muestra más tarde, tiene lugar en la mucosa intestinal de los animales y los seres humanos. Los requisitos y las cantidades diarias recomendadas de β -caroteno y retinol de los animales y los seres humanos son determinados por Isler y colaboradores, logrando la síntesis total de retinol en 1947. La primera investigación sobre la función de retinol se basó en las respuestas fisiológicas y bioquímicas de los animales de experimentación a una dieta carente de β -caroteno y retinol. Cuando las ratas fueron alimentadas con una dieta carente de vitamina A, las reservas en su hígado de ésteres de retinilo se agotaron después de aproximadamente 4 semanas y su crecimiento empezó a disminuir después de 5 semanas, se convirtieron entonces en ciegos nocturnos y sus córneas empezaron a mostrar lesiones. Después de aproximadamente 6 semanas perdieron peso precipitadamente, se ulceraron sus córneas y murieron,

este simple experimento de alimentación destaca tres de las más importantes funciones fisiológicas de la vitamina A: la visión, la diferenciación normal del epitelio (como la córnea), y el crecimiento. La función visual de la vitamina A fue aclarado en gran detalle (que culminó con el Premio Nobel), por G. Wald. La ceguera nocturna es una de las primeras lesiones que aparecen con la deficiencia de vitamina A en animales y seres humanos. Precisamente por esto, la función de la vitamina A en la visión fue la primera en ser definida con un mecanismo a nivel molecular. Wald, a partir de 1935 y continuando en los años siguientes, consideró que la sustancia púrpura ocular de la retina, llamada rodopsina, consta de una proteína llamada opsina, junto con "retinina" (más tarde demostró R. A. Morton que sería retinaldehído). Wald y sus colaboradores describieron el ciclo visual de la siguiente manera: el 11-*cis*-isómero de retinaldehído, mientras esté unido a opsina en la rodopsina, es isomerizado a holo-*trans* por la luz, desencadena el impulso nervioso al cerebro como percepción de la luz. El holo-*trans*-retinaldehído se libera de la opsina y se reduce a holo-*trans*-retinol. En la oscuridad, éste es isomerizado a 11-*cis*-retinol y oxidado a 11-*cis*-retinaldehído, el cual se recombina con opsina para reformar la rodopsina (adaptación a la oscuridad), completando el ciclo. Las observaciones por Wolbach y Howe definieron lesiones epiteliales resultantes de la deficiencia de vitamina A, en particular, la queratinización de células epiteliales, especialmente de la córnea, también de las vías respiratorias, intestinales, y vías genitourinarias. En las décadas de 1950 y 1960, el metabolismo de la vitamina A fue delineado por J. A. Olson y muchos otros. En los setentas y en la década de 1980 es descubierto por U. Saffiotti un efecto anti

cancerígeno de la vitamina A. En experimentos con animales, el retinol y especialmente su metabolito, el ácido retinoico, demuestra indiscutiblemente propiedades anti cancerígenas. En 1987, P. Chambon en Estrasburgo (Francia) y R. M. Evans en San Diego (EE.UU.) y sus respectivos compañeros de trabajo, al mismo tiempo descubrieron receptores de ácido retinoico en núcleos celulares. Estas proteínas receptoras pueden unirse al ácido retinoico y por lo tanto, cuando son ligadas, pueden activar genes específicos para estimular las células para producir proteínas específicas (enzimas) o para inhibir la expresión de otros genes. De esta manera, se puede llegar a una explicación a nivel molecular de las muchas funciones metabólicas de la vitamina A en relación con el desarrollo embrionario, la diferenciación y el crecimiento. Como Sporn y Roberts ya habían declarado en 1983: "En última instancia, parece que el problema del mecanismo molecular de acción de los retinoides en la diferenciación y el control de la carcinogénesis está convergiendo en uno de los problemas centrales de la biología de todos, el control de la expresión génica". Este tipo de acción -la activación de genes- establecida por la vitamina A (en la forma de su metabolito, ácido retinoico), como una hormona, similar a las hormonas esteroides y la hormona tiroidea. (Wolfe 1996).

4.- Estructura química y propiedades

La vitamina A es un término genérico empleado para agrupar todos los derivados β -ionona (incluido carotenoides) que muestran actividad biológica.

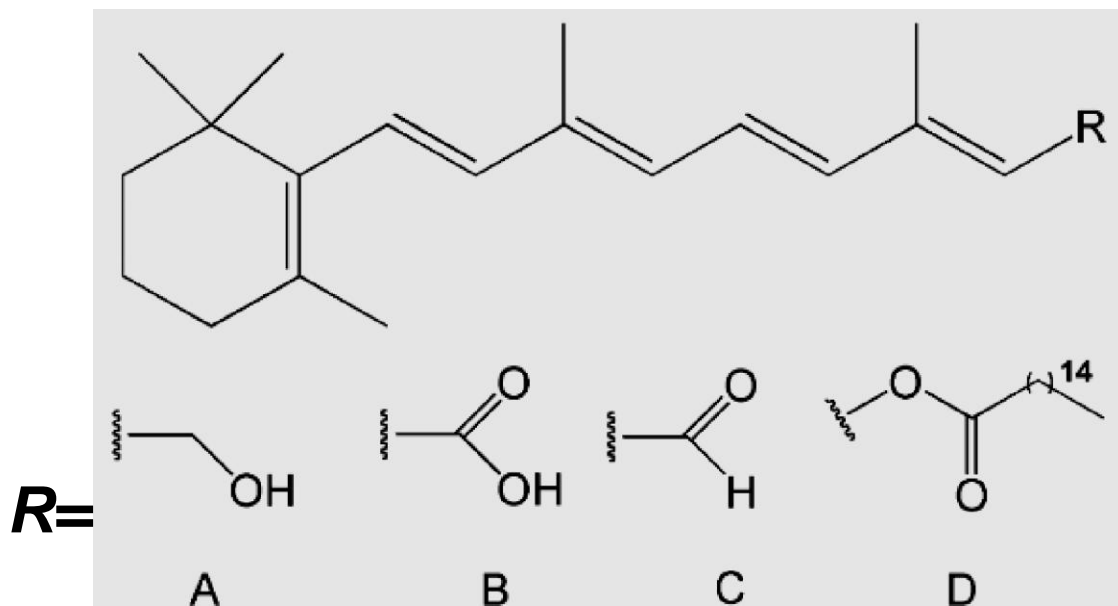
En la actualidad se utiliza también el término de retinoides (integrado por cuatro restos de isopreno) para agrupar tanto las distintas formas naturales de vitamina A, como los múltiples análogos sintéticos (13-*cis*-ácido retinoico, metil éter retinil, 15-dimetil retinol, etc.) y metabolitos de la misma. En la naturaleza, la vitamina A muestra tres estados diferentes de oxidación; alcohol, en forma de retinol, aldehído en la forma de retinaldehído (también denominado retinal) y ácido, como ácido retinoico. En mamíferos, la conversión de retinol a retinal o retinaldehído es reversible, mientras que la oxidación de retinal a ácido retinoico es irreversible. En las plantas verdes, estos pigmentos están enmascarados por la clorofila. Si ésta se degrada, la presencia de carotenoides se manifiesta fácilmente y así las hojas verdes pasan a un color amarillo (*Mataix 2002*).

El retinol es un alcohol cíclico, insaturado, de veinte átomos de carbono, en su molécula (Figura 1) existen cinco dobles enlaces conjugados, incluido el doble enlace del anillo que está conjugado con los de la cadena lateral. (*Meléndez-Martínez 2004*).

En la figura 1 también se presenta la estructura de otros derivados de retinol. (*Loveday 2008*).

FIGURA 1.- Estructura del retinol.

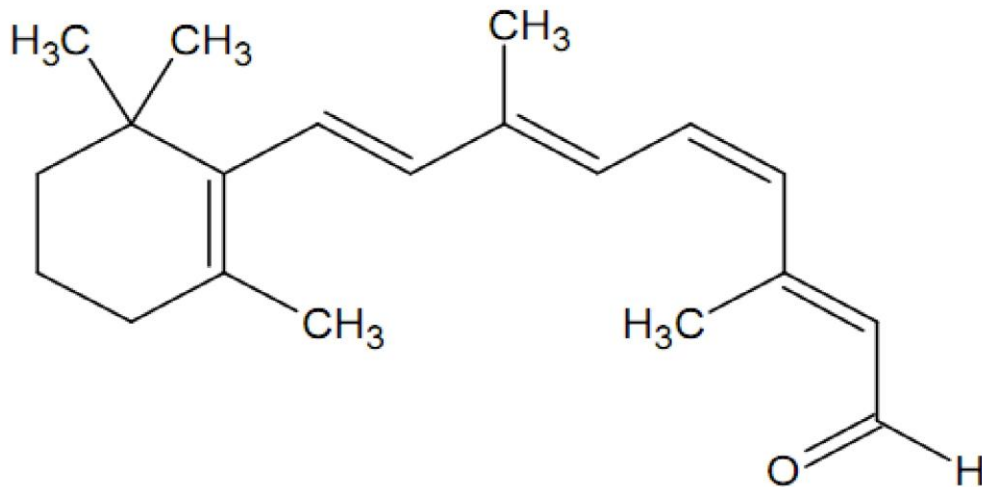
Estructura de retinoides seleccionados, donde R es uno de los siguientes: A, retinol; B, ácido retinoico; C, retinaldehído; D, palmitato de retinilo.



FUENTE: Loveday 2008.

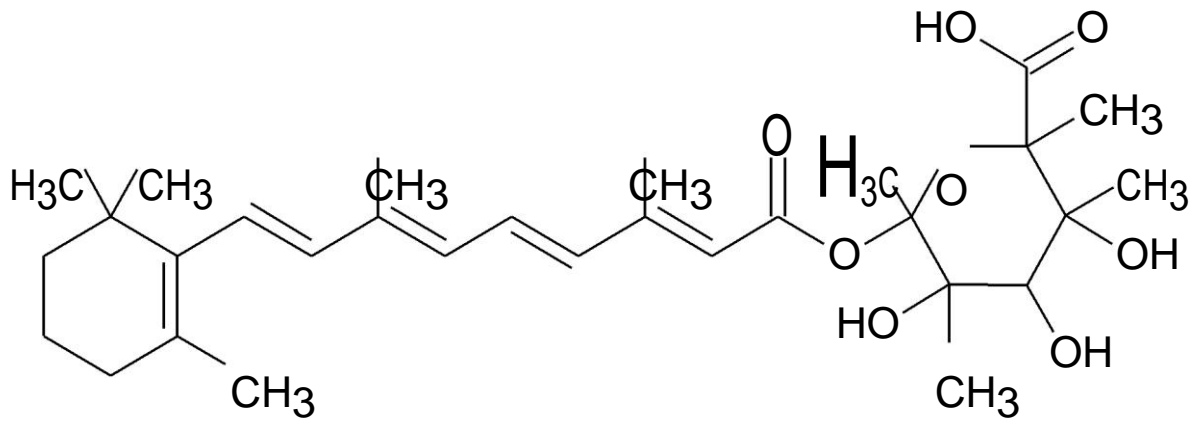
Del retinol derivan los ésteres de retinol (forma en la que se deposita) y por oxidación el retinal y el ácido retinoico, a continuación se presenta el 11-*cis*-retinal (Figura 2) que juega un papel decisivo en el proceso visual y otro derivado del retinol (Figura 3) así como otros análogos de la vitamina A (Figura 4 y Figura 5). En los alimentos de origen animal, la vitamina A se presenta, en su mayor proporción, en la parte lipídica como retinol esterificado con el ácido palmítico.

FIGURA 2.- 11-*cis*-retinal.



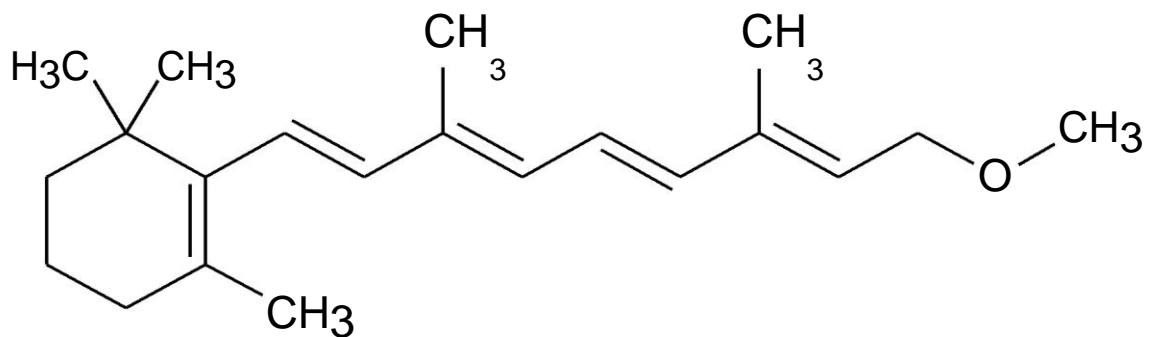
FUENTE: Sight & Color.

Figura 3.- Derivado del retinol: β -glucurónido de retinilo.



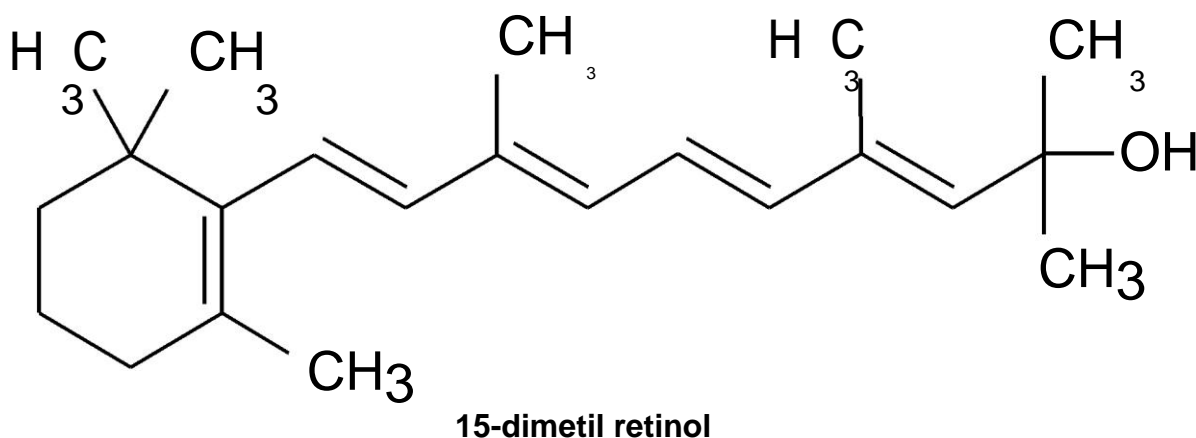
FUENTE: Mataix 2002.

Figura 4.- Análogo de vitamina A: Éster metílico de retinilo



FUENTE: Mataix 2002.

Figura 5.- Otro análogo de vitamina A.

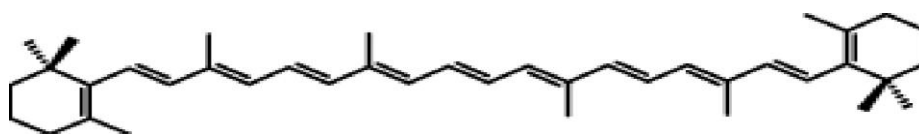


FUENTE: Mataix 2002.

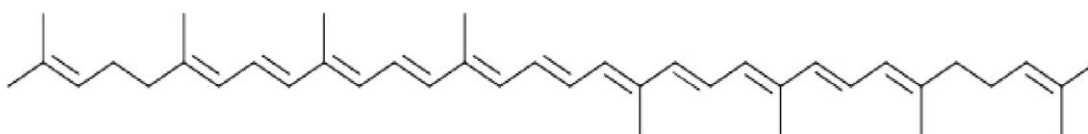
Químicamente los carotenoides son terpenoides, formados básicamente por ocho unidades de isopreno, de tal forma que la unión de cada unidad se invierte en el centro de la molécula. En los carotenoides naturales sólo se encuentran tres elementos: Carbono, Hidrógeno y Oxígeno. El oxígeno puede estar presente como grupo hidroxilo, metoxilo, epoxi, carboxilo o carbonilo. Dentro de los carotenoides se pueden distinguir dos grupos: los carotenos, que son hidrocarburos, y las xantofilas, que poseen oxígeno en su molécula. (*Melendez-Martínez 2007*).

Los dobles enlaces conjugados presentes en los carotenoides son los responsables de la intensa coloración de los alimentos que contienen estos pigmentos. Así, por ejemplo, los colores naranja de la zanahoria y rojo del tomate, se deben a la presencia de β -caroteno y licopeno, respectivamente (Figura 6). Otros compuestos más saturados y de estructura similar son incoloros, como les sucede al fitoeno y al fitoflueno (Figura 7) que también se presentan en algunas plantas comestibles. (Meléndez-Martínez 2004).

FIGURA 6.- Estructuras químicas de β -caroteno y licopeno.



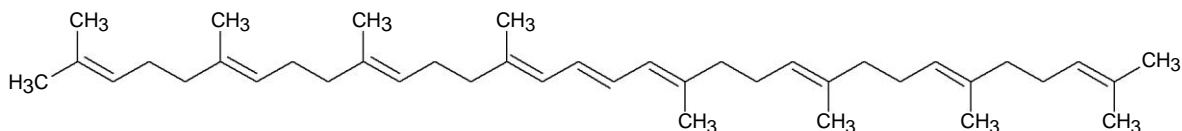
β -caroteno



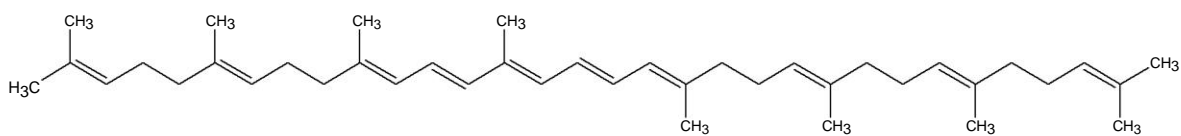
Licopeno

FUENTE: (Meléndez-Martínez 2004).

FIGURA 7.- Estructuras químicas de fitoeno y fitoflueno.



Fitoeno



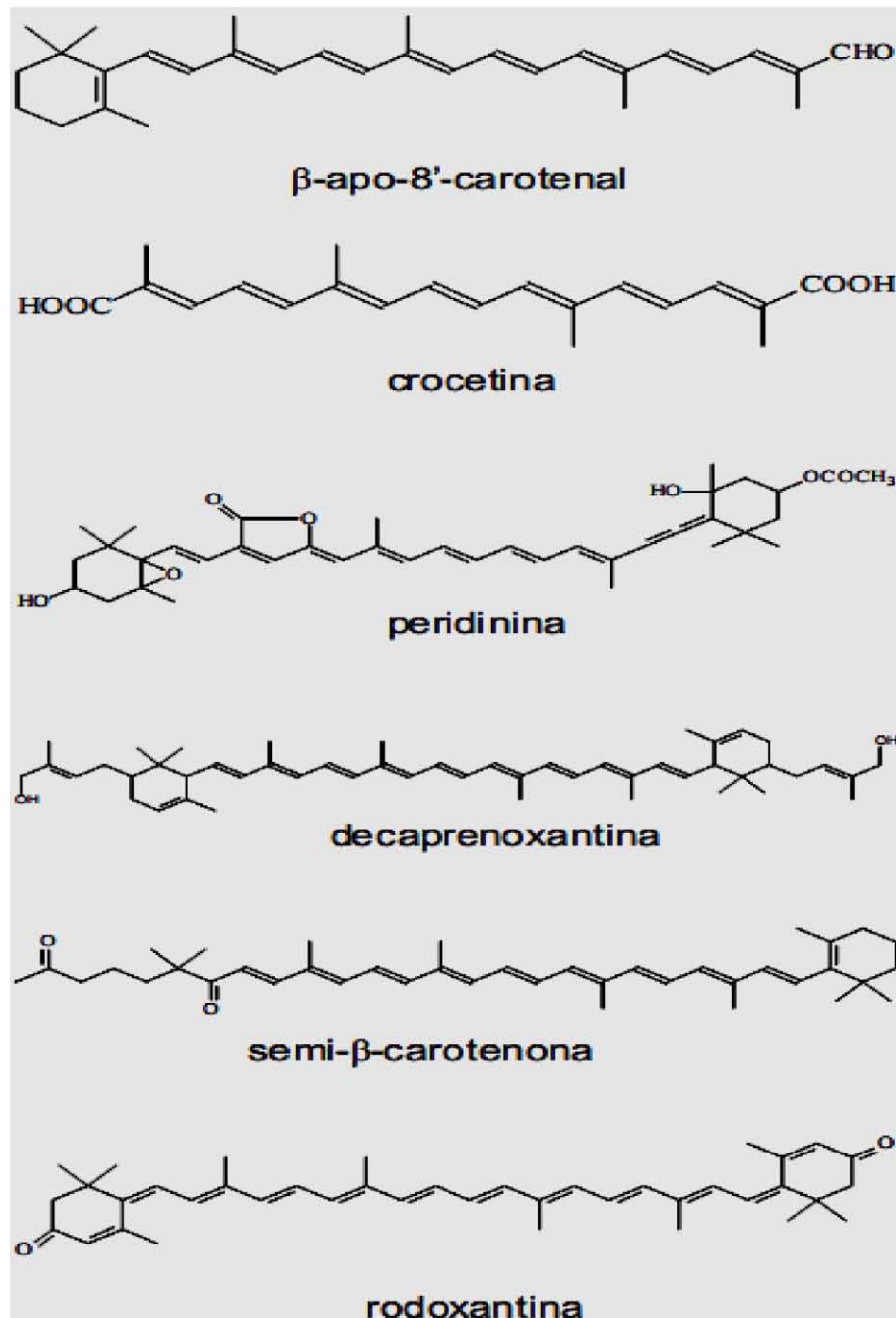
Fitoflueno

FUENTE: (Meléndez-Martínez 2004).

No todos los carotenoides constan de ocho unidades isoprenoides, ya que algunos, denominados apocarotenoides, poseen un esqueleto de menos de 40 átomos de carbono, debido probablemente a escisiones en uno (por ejemplo el β -apo-8'-carotenal, pigmento presente en el níspero y en cítricos, entre otras fuentes) o ambos extremos de la molécula (como por ejemplo la crocetina, pigmento característico del azafrán) (Figura 8).

Otros apocarotenoides han sido identificados en diversas fuentes, como las semillas de *Bixa orellana*, el pimiento, flores de *Boronia megastigma*, etc. Otros carotenoides con un número de átomos de carbono diferente de 40 son los norcarotenoides, como la peridinina, en los que uno, dos o tres átomos de carbono han sido eliminados del esqueleto hidrocarbonado, o los secocarotenoides (como la β -carotenona) en los que se ha roto un enlace entre carbonos adyacentes (excepto los carbonos 1 y 6 de anillos). Otros carotenoides poseen 45 o 50 átomos de carbono, y se forman por la adición de unidades isoprenoides a los grupos terminales, como por ejemplo la decaprenoxantina. En cuanto a los retrocarotenoides (como la rodoxantina), la posición de los dobles enlaces a lo largo de la cadena poliénica está invertida, de forma que los carbonos 15 y 15' están unidos por un enlace simple (Figura 8).

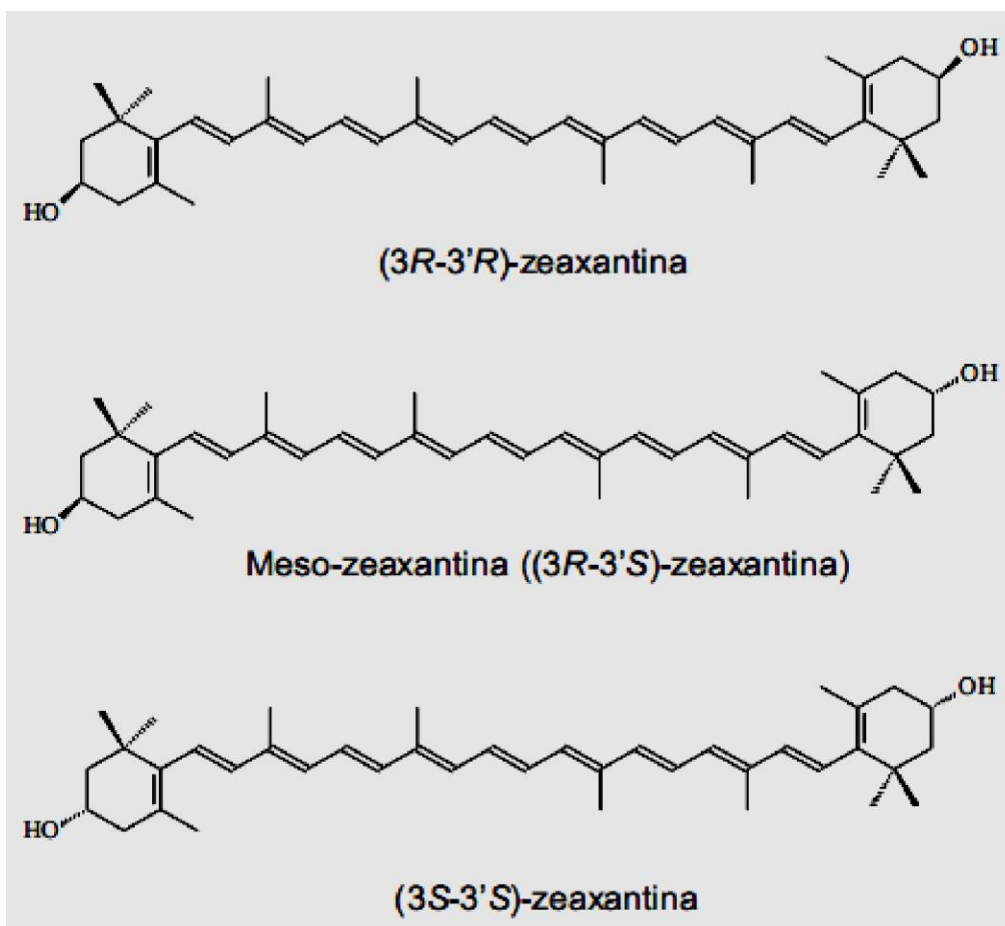
FIGURA 8.- Estructuras químicas de β -apo-8'-carotenal, crocetina, peridinina, decaprenoxantina, semi- β -carotenona y rodoxantina.



FUENTE: Meléndez-Martínez 2007.

La mayoría de los carotenoides naturales son isómeros holo-*trans* (todo-E), aunque también existen isómeros *cis* (isómeros Z) en fuentes naturales, muchos carotenoides naturales poseen centros quirales, por lo que pueden existir diversos isómeros ópticos de cada uno de ellos, como es el caso de la zeaxantina (Figura 9), capsantina, aloxantina, neoxantina y muchísimos otros.

FIGURA 9.- Configuraciones de la zeaxantina.



FUENTE: Meléndez-Martínez 2007.

Nomenclatura

Tradicionalmente, los carotenoides se nombraron en función de la fuente de la que se aislaron por primera vez. Así, el término caroteno proviene del nombre científico de la zanahoria (*Daucus carota* L.), mientras que los pigmentos aislados del pensamiento (*Viola tricolor* L.) y algunas algas del género *Fucus* se denominaron violaxantina y fucoxantina, respectivamente. En la actualidad también se usa una nomenclatura semi-sistemática que proporciona información estructural (Tabla 1).

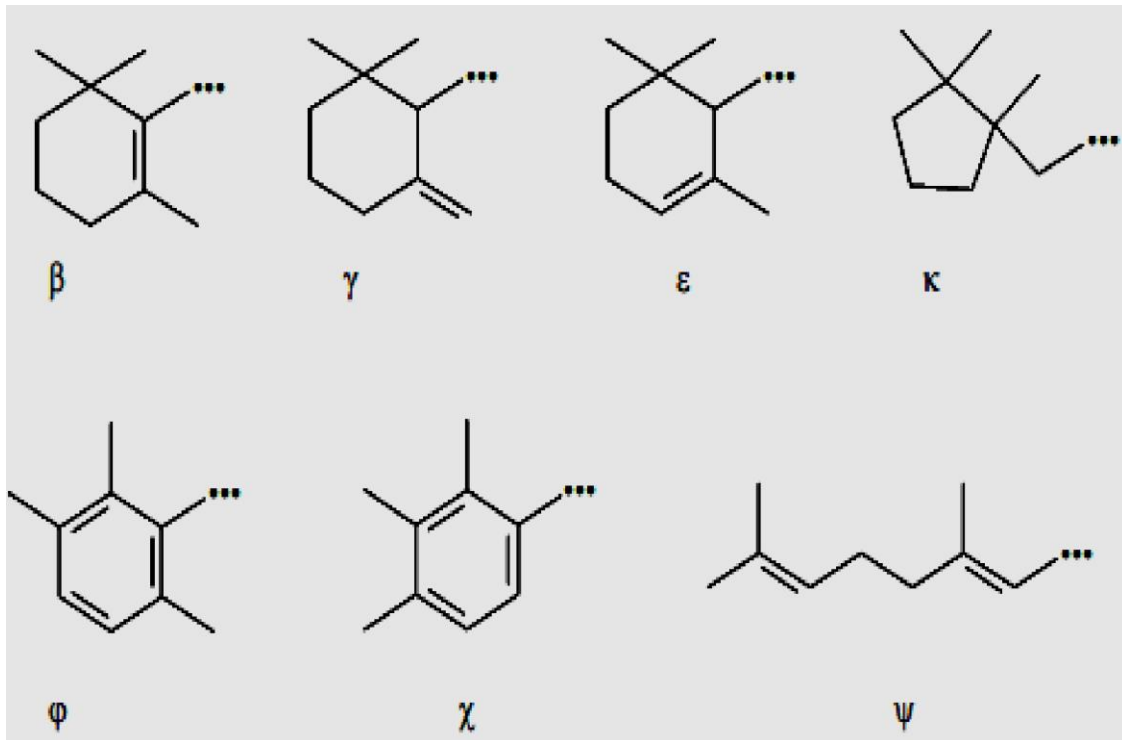
Así, se consideran las dos mitades de la molécula del carotenoide, y el compuesto se nombra como derivado del caroteno correspondiente, especificándose los grupos terminales mediante letras griegas (Figura 10). Los cambios en el nivel de hidrogenación y la presencia de sustituyentes se indican mediante el empleo de prefijos y sufijos. (Meléndez-Martínez 2007).

Tabla 1.- Nombre semi-sistemáticos de diversos carotenoides.

Nombre genérico	Nombre semi-sistemático
â-Caroteno	â,â-caroteno
Licopeno	ø,ø-caroteno
Fitoeno	7,8,11,12,7',8',11',12'-octahidro-ø,ø-caroteno
Criptoxantina	â,â-caroten-3-ol
Violaxantina	5,6,5',6'-diepoxi-5,6,5',6'-tetrahidro-â,â-caroteno-3,3'-diol
Neoxantina	5'6'-epoxi-6,7-didehidro-5,6,5',6'-tetrahidro-â,â-caroteno-3,5,3'-triol
Capsantina	3,3'-dihidroxi-â-caroten-6'-ona
Crocetina	8,8'-diapocaroteno-8,8'-ácido dioico

FUENTE: Meléndez-Martínez 2007.

Figura 10.- Grupos terminales presentes en las moléculas de los pigmentos carotenoides.



FUENTE: Meléndez-Martínez 2007.

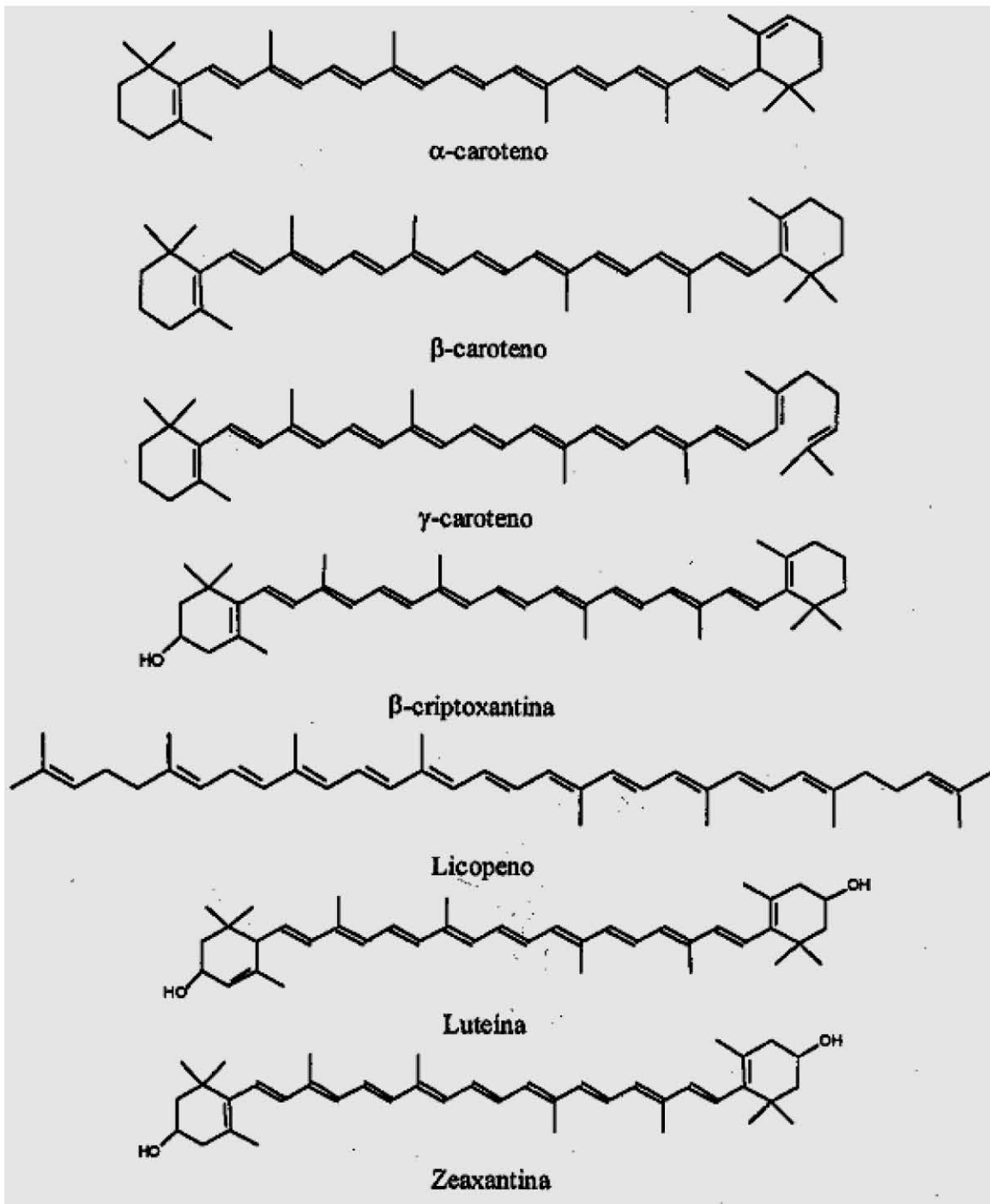
No todos los carotenoides son precursores de la vitamina A, por lo que se pueden dividir en dos grandes grupos: pro vitamínicos y no pro vitamínicos. El número de carotenoides precursores de vitamina A oscila entre 50 y 60, destacando los carotenos (α , β y γ caroteno) y algunas xantofilas (β - criptoxantina). La capacidad de los carotenos para actuar como provitamina A depende de la conversión en retinol por los animales, así como de la presencia de β -ionona. Los carotenos que contienen como mínimo un anillo de β - ionona pueden convertirse en retinol en los

animales. De esta forma, el carotenoide más importante al respecto es el β -caroteno, que contiene dos de estos anillos (Figura 11).

El α y el γ caroteno (Figura 11), sin embargo, no pueden convertirse en retinol en los animales con la misma eficacia que el β -caroteno, ya que el anillo ϵ del α -caroteno no puede convertirse en el organismo en γ -ionona, y la estructura abierta de la cadena del γ -caroteno no puede hacerse cíclica en los animales. Es por ello por lo que la α -caroteno y el γ -caroteno se transforman en retinol con la mitad de eficiencia que el β -caroteno. La actividad biológica del anillo de β -ionona en los carotenos cesa por la introducción de un grupo hidroxilo. La β -criptoxantina (Figura 11), con un anillo de β -ionona sustituido por un hidroxilo y el otro intacto, tiene la misma actividad pro vitamínica A que α y γ -caroteno.

La zeaxantina (Figura 11) tiene dos anillos de β -ionona hidroxilados, por lo que actúa como provitamina A.

FIGURA 11.- Estructuras químicas de α - β - γ -caroteno, β -criptoxantina, licopeno, luteína y zeaxantina.



FUENTE: Meléndez-Martínez 2004.

En lo que respecta a sus propiedades físicas, la vitamina A es insoluble en agua o glicerol y fácilmente solubilizable en grasa y en la mayoría de los solventes orgánicos (cloroformo, benceno, etc.) en solución concentrada muestra un color amarillo, solidificándose cuando se enfría. (*Mataix 2002*).

5.- Fuentes

Los pigmentos carotenoides están ampliamente distribuidos entre los seres vivos (Tabla 2). Es en los vegetales donde se encuentran en mayor concentración y variedad, aunque también se encuentran en bacterias, algas y hongos, así como en animales, si bien éstos no pueden sintetizarlos. La mayor parte de los carotenoides se encuentra en forma de fucoxantina (en diversas algas) y en los tres principales carotenoides de las hojas verdes: luteína, violaxantina y neoxantina. En algunas especies, como *Lactuca sativa*, la lactucaxantina es un pigmento mayoritario. (Martínez-Meléndez 2004).

Los carotenoides son pigmentos no sólo responsables del color de flores (colza, caléndula, diente de león, crisantemo, etc.) y frutos (tomates, naranjas, pimientos, albaricoque, melocotón, etc.) para favorecer la polinización y dispersión de semillas, o de estructuras animales como las plumas y picos de algunos pájaros, el exoesqueleto de crustáceos y el músculo o la piel de algunos peces, para otros fines, en algunos casos no muy claros, sino que realizan otras funciones que los hacen pigmentos especiales. Hasta el punto de que sin ellos, la fotosíntesis, tal y como se conoce hoy en día, sería inviable. Así, se ha demostrado ampliamente que como consecuencia de la inhibición de la enzima fitoeno sintasa con herbicidas se producen fenómenos de foto oxidación que conducen a la destrucción de las moléculas de clorofila. (Meléndez-Martínez 2007).

Tabla 2.- Distribución de carotenoides en diversos alimentos.

Alimento	Carotenoides mayoritarios
Zanahoria (<i>Daucus carota</i>)	α - γ β -caroteno
Naranja (<i>Citrus sinensis</i>)	Violaxantina, β -criptoxantina, luteína, zeaxantina
Mango (<i>Mangifera indica</i>)	Violaxantina, β -caroteno
Tomate (<i>Lycopersicum esculentum</i>)	Licopeno
Pimiento rojo (<i>Capsicum anuum</i>)	Capsantina, capsorrubina
Melocotón (<i>Prunus persica</i>)	β -criptoxantina, luteína
Papaya (<i>Carica papaya</i>)	β -criptoxantina, β -caroteno
Guayaba (<i>Psidium guajava</i>)	Licopeno, β -caroteno
Ciruela (<i>Spondias lutea</i>)	β -criptoxantina

FUENTE: (Meléndez-Martínez 2007).

La distribución de carotenoides entre los distintos grupos de plantas no presenta un patrón único. En verduras, el contenido en carotenoides sigue el modelo general de los cloroplastos de todas las plantas superiores, siendo generalmente luteína, β -caroteno, violaxantina y neoxantina, en este orden, los mayoritarios. En pequeñas cantidades se encuentran zeaxantina, β -caroteno, β -criptoxantina y anteraxantina. En frutos, las xantofilas suelen encontrarse en mayor proporción, aunque en algunos casos, los pigmentos mayoritarios son carotenos, como es el caso del licopeno del tomate. A veces, en ciertos frutos ocurre que algún carotenoide, además de ser mayoritario, se limita a una sola especie de plantas.

Capsantina y capsorrubina se encuentran casi exclusivamente en frutos del género *Capsicum* y son los principales pigmentos que dan color al pimiento rojo. Hay que tener en cuenta que el patrón de carotenoides en un mismo fruto varía en función de factores como la variedad y las condiciones climáticas, entre otros. En los animales, los carotenoides son incorporados a través de la dieta y se almacenan en el tejido adiposo sin transformarse. La yema del huevo debe su color a dos xantofilas, luteína y zeaxantina, y a trazas de β -caroteno, mientras que la astaxantina es responsable del color rosado de la carne del salmón. En ocasiones, algunos carotenoides como la astaxantina, se unen a proteínas originando unos compuestos conocidos como caroteno proteínas, lo cual ocurre en algunos crustáceos. Las caroteno proteínas confieren a estos animales colores verdosos o azulados, si bien cuando estos complejos se desnaturalizan durante el cocinado se pone de manifiesto el color rojo del carotenoide. (*Meléndez-Martínez 2004*).

Los alimentos de origen animal que son fuente de vitamina A son: Manteca, leche entera, pescados grasos, hígado, huevos, quesos y yema de huevo. (Tran 2007).

A continuación se presenta la siguiente tabla (Tabla 3), donde se indican los alimentos que contienen vitamina A y la cantidad que presentan.

Tabla 3.- Alimentos que contienen vitamina A.

ALIMENTO	Cantidad de vitamina A (equivalentes totales µg) / 100 mg o 100 mL de porción comestible
Zanahoria (jugo)	1545
Zanahoria (raíz)	666
Naranja (agria)	10
Mango (crudo)	137
Mango (de Manila)	336
Tomate	4
Pimiento morrón rojo	61
Papaya	21
Guayaba	32
Ciruela amarilla	76
Ciruela cereza	22
Ciruela pasa	176
Ciruela roja	11
Leche condensada	81
Leche burra	20
Leche cabra	56
Leche descremada en polvo	8
Leche entera en polvo	280
Leche evaporada descremada	2
Leche evaporada entera	54
Leche hervida	31
Leche pasteurizada o cruda entera	31
Leche modificada en polvo	860
Hígado de cerdo	3270
Hígado de pollo	3630
Huevo deshidratado	586
Huevo entero crudo	156
Huevo de iguana	425
Huevo de pata	70
Huevo de tortuga	65

Queso chihuahua	184
Queso de cabra fresco	40
Queso fresco	70
Queso gouda	174
Queso holandés	283
Queso manchego	288
Queso oaxaca	271
Queso tipo cotija añejo	650
Queso de tuna	11
Yema de huevo	552

FUENTE: FAO/ LATINFOODS. 2002.

6.- Funciones

La principal función de los pigmentos carotenoides, tanto en vegetales como en bacterias, es captar energía luminosa, energía que es luego transferida a las clorofilas para ser transformada durante la fotosíntesis. Están presentes en todos los tejidos fotosintéticos, junto con las clorofilas, así como en tejidos vegetales no fotosintéticos, como componentes de cloroplastos, que pueden ser considerados como cloroplastos degenerados. Los carotenoides siempre acompañan a la clorofila en una relación de tres a cuatro partes de clorofila por una parte de carotenoide. Estos pigmentos se encuentran en frutas y vegetales amarillos y en los cloroplastos de tejidos verdes, donde están enmascarados por la clorofila hasta que el tejido envejece. El contenido en carotenoides de las frutas aumenta durante la maduración, si bien parte de la intensificación del color se debe a la pérdida de clorofila. Gran parte de la importancia nutrimental de estos pigmentos ha radicado en el hecho que algunos de ellos poseen actividad pro vitamínica A, recientemente se ha puesto de manifiesto que la relevancia de estos compuestos va más allá, al haberse demostrado que juegan un papel importante en la prevención de diversas enfermedades degenerativas humanas. *(Meléndez-Martínez 2004).*

La vitamina A (holo-*trans*-retinol), es una vitamina liposoluble, es un nutrimento indispensable para animales y humanos porque no puede ser sintetizada de *novo*. La molécula participa en todos los procesos normales de proliferación y diferenciación celular. En especial, la vitamina A, y sus derivados naturales: el retinal y el ácido retinoico, se requieren en diversos procesos como: la embriogénesis, la visión, la reproducción, el desarrollo esquelético, la morfogénesis, el mantenimiento de las membranas celulares y de los tejidos epiteliales, la hemopoyesis, la depuración de los radicales libres, la respuesta inmune y la protección contra diversos tumores. (*Alarcón-Corredor 2007*).

La vitamina A es un nutrimento esencial para la integridad del sistema inmunológico, tiene dos efectos principales, por un lado aumenta la inmunidad no específica manteniendo la integridad biológica y física del tejido epitelial como primera barrera a la infección, y por el otro aumenta la efectividad de la respuesta inmune a la infección tanto humoral como celular, una vez que la barrera epitelial ha sido dañada (*Páez, 2008*).

El papel protector para las células humanas frente a la radiación ultravioleta de diversos antioxidantes como β -caroteno, α -tocoferol y ácido ascórbico ha sido evaluado, llegándose a la conclusión de que el primero es el más eficiente, probablemente debido a su localización en la membrana celular. Luteína y zeaxantina, dos de los carotenoides mayoritarios en el suero humano, se localizan en cantidades apreciables en la retina, protegiéndola debido a sus propiedades

antioxidantes. En cuanto al licopeno, se ha demostrado *in vivo* que una dieta rica en tomate mantenida durante dos semanas protege a los linfocitos frente al radical dióxido de nitrógeno y al oxígeno singulete. De forma previa se comprobó que era más efectivo que el β -caroteno en la protección celular frente al radical dióxido de nitrógeno.

El papel del β -caroteno en la prevención de enfermedades coronarias ha sido objeto de una serie de estudios que proporcionan unos datos a veces contradictorios, por lo que se postula que dicha prevención se debe más al consumo de alimentos ricos en β -caroteno que a dicho pigmento en particular.

El ácido retinoico (forma activa del retinol en la piel) regula la queratogénesis y éste es necesario para mantener la piel siempre tersa, fresca y húmeda. El 11-*cis*-retinal combinado con la opsina forma un compuesto activo llamado rodopsina que se encuentra en la retina del ojo humano. Los rayos de luz de baja intensidad descomponen la rodopsina de los bastoncillos (foto receptores de la retina) y por medio de una serie de reacciones químicas se produce la excitación del nervio óptico, originando en el cerebro estímulos visuales.

Otra área funcional para la vitamina A es el crecimiento, específicamente la modulación del crecimiento de los huesos durante la remodelación ósea, habiéndose observado la necesidad de esta vitamina para una adecuada actividad de las células del cartílago epifisiario. Tanto el retinol como el ácido retinoico parecen actuar en la espermatogénesis y también interviene en el ciclo

menstrual, desarrollo de la placenta y otros aspectos de la reproducción femenina, aunque es poco lo que se conoce sobre los sucesos celulares implicados. Asimismo favorece la producción de progesterona, precursora de andrógenos y estrógenos. También tanto retinol y ácido retinoico son esenciales para un correcto desarrollo embrionario.

En la visión (Esquema 1), la forma activa es el retinaldehído (o retinal y antiguamente retineno). En la retina ocular se localizan dos tipos celulares responsables de la visión, los bastones (responsables de la visión nocturna o ambiente pobremente iluminado, carente de colores) y los conos (actúan en la visión diurna, con colores), encontrándose en ambas estructuras la vitamina A como componente no proteico o grupo prostético de sus respectivos pigmentos fotosensibles. El mecanismo de acción de la vitamina A en la visión nocturna comienza con la captación por parte de células oculares del retinol, en forma de todo-*trans* retinol (11-*trans* retinol), procedente del plasma, gracias a la actuación de receptores específicos. Tras esta captación se produce una isomerización enzimática del 11-*trans* retinol a 11-*cis* retinol, el cual posteriormente pasa a la forma activa 11-*cis* retinal mediante una deshidrogenasa NAD-dependiente. Este compuesto se une a una proteína, la opsina, dando lugar a la formación del pigmento fotosensible de los bastones, la rodopsina (antiguamente denominada púrpura visual).

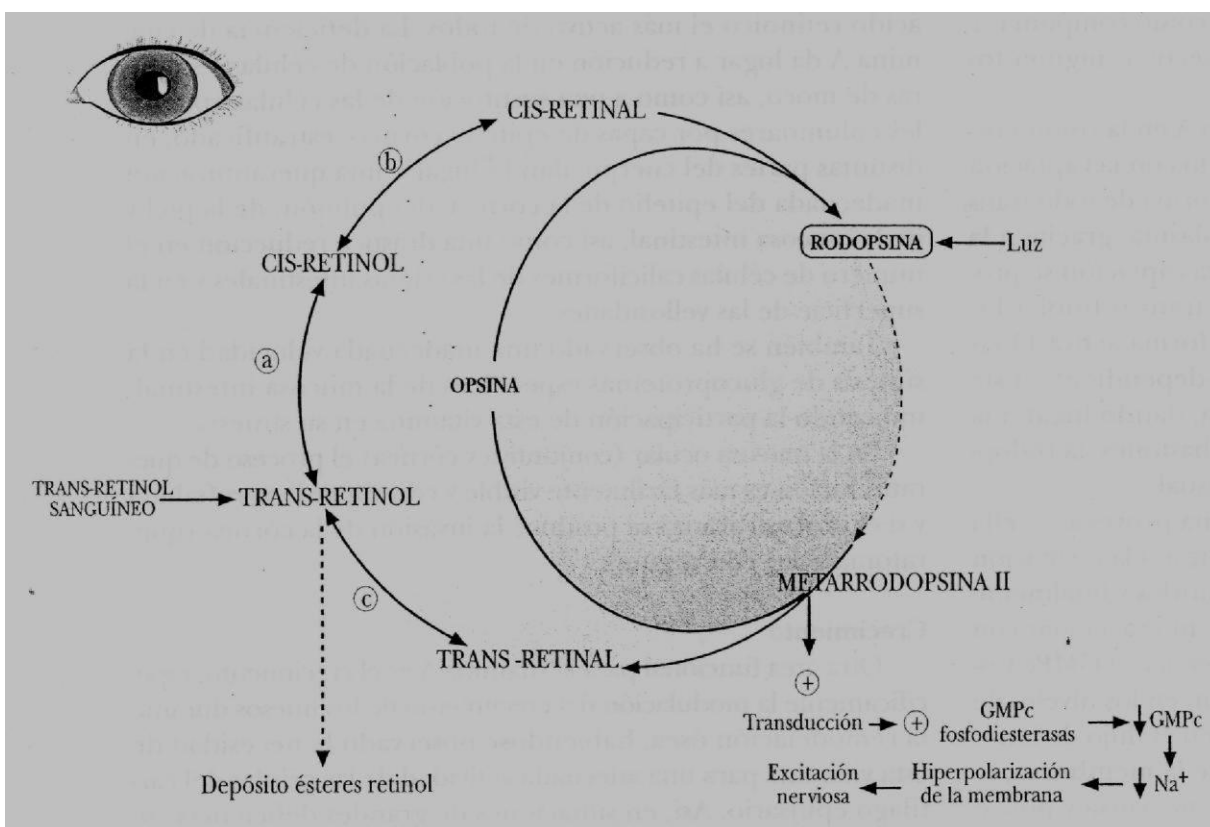
La incidencia de la luz sobre la rodopsina provoca en ella una serie de cambios estructurales que dan lugar a la formación de diversos compuestos intermedios transitorios y finalmente metarrodopsina II. Esta molécula es capaz de interactuar con una proteína G, la transducina, la cual a su vez activa GMPc fosfodiesterasas, produciéndose una disminución en los niveles de GMPc. Esta disminución conlleva una caída en el flujo de iones Na^+ , y por lo tanto una hiperpolarización de la membrana, la cual desencadena finalmente la excitación nerviosa y por lo tanto el estímulo visual.

La metarrodopsina II una vez realizada su función es desdoblada en opsina con liberación de la vitamina A en forma de todo-*trans* retinal (11-*trans* retinal) (forma no activa en los pigmentos fotosintéticos). El 11-*trans* retinal es transformado a 11-*trans* retinol a través de una reductasa NAD^+ dependiente, pudiendo ser éste almacenado en forma de ésteres de retinilo (en la capa pigmentaria de fácil acceso a los bastones) o bien volver a actuar en el ciclo visual mediante su isomerización a 11-*cis* retinol.

En pocos segundos se lleva a cabo la espontánea recombinación de la opsina con el 11-*cis* retinal, formado principalmente a partir del 11-*trans* retinol que es reciclado, de tal modo que sólo una pequeña parte de la vitamina A utilizada es reemplazada diariamente. En condiciones normales la tasa de degradación de la rodopsina por la luz es igualada por la velocidad de regeneración y el pequeño aporte de vitamina A. Por el contrario la ceguera nocturna o hemeralopía por deficiencia de vitamina A se explica por la necesidad de la misma en la regeneración de la rodopsina. La vitamina A está involucrada en la visión diurna,

encontrándose en los conos tres pigmentos fotosensibles denominados yodopsinas, los cuales están constituidos por opsinas (fotopsinas) y 11-*cis* retinal. Estos pigmentos absorben luz de baja energía pero con diferencias en cuanto a su espectro de absorción y, aunque en ambos tipos de visión los procesos parecen similares, una deficiencia en vitamina A da lugar a efectos mucho más marcados en la visión nocturna, siendo los primeros síntomas de deficiencia una disminución en esta capacidad. (Mataix 2002).

Esquema 1.- Función visual de la vitamina A.



FUENTE: Mataix 2002.

Cuando no hay suficiente cantidad de vitamina A, se produce ceguera nocturna, ya que los bastoncillos son sensibles a la luz de baja intensidad. El compuesto derivado del retinol responsable de la inmunidad es el retinol, que protege a los niños de diferentes enfermedades infecciosas como el sarampión. El β -caroteno además de tener la característica de convertirse en parte en vitamina A dentro del organismo (provitamina A), es un potente antioxidante. Cabe aclarar que esta función de antioxidante solamente se da en los alimentos que fueron previamente sometidos a proceso de cocción, al menos 5 minutos.

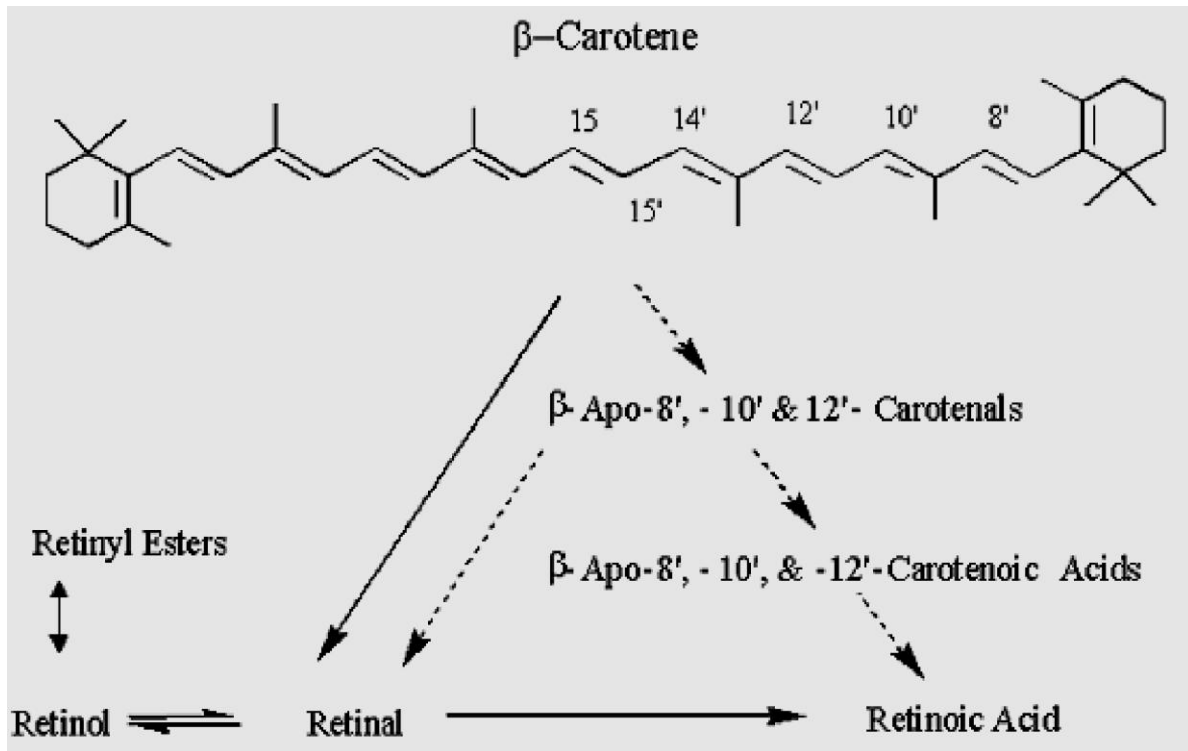
La vitamina A en la dieta puede ser ingerida a través de alimentos de origen animal, mayoritariamente en forma de esteres de retinilo como palmitato, por ejemplo, o a través de alimentos de origen vegetal, en forma de carotenoides, principalmente β -caroteno. Estos carotenoides y esteres de retinilo tienden a agruparse en el estómago en glóbulos de grasa, necesiándose para una correcta actuación de las enzimas digestivas, así como para una adecuada absorción, la acción emulsionante y micelar de las sales biliares. Los ésteres de retinilo son hidrolizados por una retinil-ester hidrolasa de origen pancreático, así como por una hidrolasa del borde en cepillo del enterocito, originando retinol libre que es finalmente absorbido por transporte activo o difusión facilitada. El β -caroteno, por su parte, es absorbido por difusión facilitada. La absorción del retinol y de los carotenoides se lleva a cabo en la parte superior del intestino delgado, siendo muy elevada para el retinol y algo menor para el β -caroteno. Por otra parte, la absorción del retinol es menos dependiente de sales biliares que el β -caroteno.

Se estima que toda la vitamina A ingerida, no se absorbe, entre un 10% o un 20%, se elimina por las heces. (*Mataix 2002*).

La absorción intestinal, la insuficiencia hepática, el almacenamiento, la liberación, y el transporte de la vitamina A (retinol) en los tejidos están estrechamente controlados por mecanismos homeostáticos. El ácido retinoico, es un metabolito activo transcripcional de retinol, se cree que el papel que juega es como una señal del cuerpo de la adecuación de retinol. (*Enwonwu 2004*).

En el intestino, el β -caroteno puede ser dividido (Esquema 2) para producir dos moléculas de vitamina A (retinol). Un gran porcentaje de caroteno consumido se absorbe intacto, se metaboliza a vitamina A y a otros productos de valor incierto de vitamina A o se excreta. Sin embargo, por razones que no están bien definidos, β -caroteno es una fuente relativamente pobre de vitamina A. Alguna variabilidad de la presunta actividad de la vitamina A reportada de β -caroteno en condiciones controladas puede atribuirse tanto a la formulación y a la administración de dosis y a la absorción y al metabolismo de los consumidores, supuestamente controladas por los rasgos genéticos.

Esquema 2.- Propuesta central de división (línea sólida) e itinerarios (línea discontinua).



FUENTE: Lemke 2003.

Los retinoides se ingieren disueltos en micelas, son transportados en enterocitos, re esterificados y liberados en el sistema linfático y distribuyéndose al hígado. Retinilo ésteres hepáticos (REs) obligan a la proteína de unión al retinol (RBP) y la forma holo-RBP, circular sistémicamente ligadas a la pre albúmina. (Graham-Maar 2006).

La movilización de vitamina A desde el hígado hacia los tejidos periféricos es un proceso muy bien regulado, siendo combinado en primer lugar el retinol con una proteína de transporte específica RBP. Esta proteína es sintetizada en el hígado y requiere para su síntesis zinc y cantidades adecuadas de proteína en la dieta. Esta proteína, además de facilitar el transporte del retinol por el plasma, lo protege de la oxidación o destrucción durante este transporte. El complejo retinol-RBP, es liberado al plasma donde se une con la transtirretina (TTR) (antiguamente llamada pre albúmina), en proporción 1:1:1. La formación de este nuevo complejo parece que minimiza las pérdidas de RBP por filtración renal. Se estima que sobre la mitad del retinol liberado llega a los tejidos mientras que la otra mitad regresa, lo cual indica que el retinol es fuertemente conservado por el cuerpo y no hay pérdidas indiscriminadas a través de la orina. En cuanto al ácido retinoico no es transportado combinado con RBP, sino que se transporta unido a albúmina y quizás a otras proteínas. Una porción del complejo retinol-RBP, es reconocida por receptores superficiales de las células de los tejidos diana (donde se originan efectos adversos) y tras su unión con el receptor, el complejo se interna en la célula por endocitosis, siendo posteriormente liberado el retinol. Dentro de la célula, el retinol y otras formas de vitamina A se unen a proteínas transportadoras celulares específicas, como son la CRBP ("cellular retinol-binding protein") específica del retinol, la CRABP, específica del ácido retinoico, y exclusivamente en el ojo, la CRALBP, específica del retinaldehído. Estas proteínas transportan a la vitamina A hasta su lugar de acción y además la protegen. Una vez en las células o tejidos diana, el retinol puede sufrir diversas transformaciones y así

puede oxidarse de forma reversible a retinaldehído, para lo cual requiere NAD^+ o bien de manera irreversible, hacia ácido retinoico, o también puede interactuar con el ácido UDP-glucurónico, formando diversos β -glucurónidos, algunos de ellos con importante actividad biológica. Estos glucurónidos están presentes en la bilis, siendo ésta a su vez una de las principales vías de eliminación de la vitamina A no almacenada. El ácido retinoico muestra un rápido *turnover* (conversión o reemplazo), aislándose un gran número de sus metabolitos en bilis y orina. Las vías de eliminación o excreción de los metabolitos, así como de la vitamina no absorbida (10-20%), son la bilis, heces y orina.

La digestión de retinol y carotenoides se ve muy afectada por el estado nutricional del individuo y la integridad de la mucosa intestinal, así como también por algunos factores nutricionales como son las proteínas, sales biliares, grasas, vitamina E, zinc y probablemente el hierro. (*Mataix 2002*).

7.- Enfermedades carenciales y suplementación

La deficiencia de micronutrientes se presenta cuando un estado patológico limita la absorción, aumenta la excreción del micronutriente o factores dietéticos, psicológicos o socioeconómicos afectan el consumo de los alimentos y no se pueden satisfacer los requerimientos. Tal deficiencia puede estar presente con mayor probabilidad en individuos desnutridos, aunque también es posible observar estados deficitarios en personas aparentemente eutróficas. La deficiencia de micronutrientes afecta aproximadamente a 2 mil millones de personas en el mundo, causando un incremento en la mortalidad y morbilidad, especialmente en la población infantil. El hierro y la vitamina A son dos de los micronutrientes que presentan las prevalencias de deficiencia más elevadas a escala global, especialmente en los países subdesarrollados. Aproximadamente 20% de la población mundial, particularmente la infantil, está bajo riesgo de deficiencia de vitamina A o hierro. La deficiencia de hierro es la principal causa de anemia en la infancia. Las alteraciones producidas por las deficiencias de los micronutrientes son diversas y pueden presentarse casos de déficit de múltiples micronutrientes. *(De Abreu 2005).*

La deficiencia de vitamina A da lugar a reducción en la población de células secretoras de moco, así como a una sustitución de las células epiteliales columnares por capas de epitelio córneo, estratificado, en distintas partes del cuerpo, dando lugar a una queratinización inadecuada del epitelio de la córnea, del pulmón de la piel y de la mucosa intestinal, así como una drástica reducción en el número de células calciformes de las criptas intestinales y en la superficie de las vellosidades. También se ha observado una inadecuada velocidad en la síntesis de glucoproteínas específicas de la mucosa intestinal, indicando la participación de esta vitamina en su síntesis. En la mucosa ocular (conjuntiva y córnea) el proceso de queratinización es más fácilmente visible y constituye la xeroftalmía y si el proceso avanza se produce la invasión de la córnea (queratomalacia) con ceguera. (*Mataix 2002*).

En el siguiente estudio que se llevó a cabo, el nivel socioeconómico de las familias de los niños con desnutrición moderada y de las familias de los niños eutróficos fue similar, no se encontraron diferencias significativas en la distribución por estratos. La distribución por estratos de las familias de los niños desnutridos fue: 10% (III), 38% (IV) y 52% (V); en el caso de los niños eutróficos fue: 4% (III), 40% (IV) y 56% (V). Tampoco se hallaron diferencias significativas en la proporción entre sexos en niños desnutridos y eutróficos. En cambio, el promedio de edad del grupo de niños desnutridos (4,7 años) fue significativamente menor al promedio de edad de los niños eutróficos (5,7 años). La concentración plasmática promedio de retinol de los niños con desnutrición moderada fue significativamente

mayor que en los niños eutróficos (tabla 4), lo mismo se observó en los niños mayores de seis años de edad ($p < 0,05$).

Tabla 4.- Concentración promedio de retinol, hemoglobina y hierro en sangre en los niños desnutridos moderados y eutróficos.

Variable bioquímica	Concentración (promedio \pm DE)		
Retinol plasmático ($\mu\text{g/dL}$)	Total	28.6 ± 6.7 (n= 124)*	27.0 ± 5.2 (n=98)
	< 6 años	28.2 ± 7.5 (n= 76)	27.3 ± 5.6 (n=51)
	6 a 10 años	29.3 ± 5.2 (n=48)*	26.7 ± 4.8 (n=47)
Hemoglobina (g/dL)	< 6 años	10.9 ± 1.4 (n=76)*	11.8 ± 0.9 (n=50)
	6 a 10 años	12.2 ± 0.8 (n=47)	12.3 ± 0.9 (n= 44)
Hierro ($\mu\text{g/dL}$)	< 2 años	39.5 ± 27.2 (n=33)	41.0 ± 28.9 (n=6)
	2 a 5 años	68.2 ± 34.6 (n=43)	69.3 ± 29.2 (n=43)
	6 a 10 años	71.3 ± 32.1 (n=48)	71.5 ± 31 (n=48)

*: Diferente del valor en eutróficos ($p < 0.05$).

Fuente: (De Abreu 2005).

En el grupo de niños menores de seis años no se encontraron diferencias significativas entre desnutridos y eutróficos. Tampoco se encontró diferencia significativa en el porcentaje de prevalencia de deficiencia de vitamina A, evaluado según la concentración de retinol plasmático, entre los niños con desnutrición moderada y los eutróficos (Tabla 5).

Sin embargo, la prevalencia de deficiencia de vitamina A fue mayor en los niños desnutridos moderados menores de 6 años que en el grupo de mayor edad, aunque tal diferencia no alcanzó significancia estadística (Tabla 5). No se

encontró correlación estadística significativa entre retinol plasmático y la edad, ni se observaron diferencias significativas en la concentración de retinol plasmático entre sexos.

Por su parte, la prevalencia de deficiencia de vitamina A según la prueba RDR resultó significativamente mayor en los niños desnutridos que en los eutróficos ($p < 0,05$). Los valores de prevalencia de deficiencia de vitamina A determinados según RDR o según el punto de corte de retinol plasmático, son casi idénticos en los niños desnutridos, no así en los niños eutróficos (Tabla 5).

De las tres pruebas de estimación de estado nutricional de vitamina A utilizadas en este trabajo, la prueba de citología de impresión conjuntival (CIC) detectó la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina A, alrededor de 25%, sin diferencias entre desnutridos y eutróficos. La mayor prevalencia de deficiencia de vitamina A detectada por la prueba de CIC se observó en los niños menores de 6 años, tanto desnutridos como eutróficos, tales diferencias en la prevalencia de deficiencia de vitamina A entre los grupos de edad fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 5). El número de muestras de CIC ilegibles fue de 23,8% para desnutridos moderados y de 13,5% para eutróficos. La mayoría de las muestras de CIC ilegibles correspondieron a niños menores de 4 años (64,3%).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional de la vitamina A del niño y el nivel socioeconómico de su familia.

Tabla 5.- Prevalencia de deficiencia de vitamina A según tres indicadores en niños desnutridos moderados y eutróficos.

Indicador	Desnutridos moderados			Eutróficos		
	< 6 años	≥ 6 años	Total	< 6 años	≥ 6 años	Total
Vitamina A ≤ 20 µg/dL (%)°	14.5	4.2	10.5	9.8	6.4	8.2
RDR > 20% (%)†	10.7	10.4	10.6•	3.9	0	2•
CIC Anormal (%)‡	41.2**	7.1**	25.8	35.7**	14.6**	25.3

°: Desnutridos: < 6 años: 76 niños, 6 años: 48 niños. Eutróficos: < 6 años: 51 niños, 6 años: 47 niños.

†: Desnutridos: < 6 años: 75 niños, 6 años: 48 niños. Eutróficos: < 6 años: 51 niños, 6 años: 47 niños.

‡: Desnutridos: < 6 años: 51 niños, 6 años: 42 niños. Eutróficos: < 6 años: 42 niños, 6 años: 41 niños.

•: Diferencia significativa entre los valores en eutróficos y desnutridos ($p < 0.05$).

** : Diferencia significativa entre la prevalencia de deficiencia del grupo de edad < 6 años y el grupo 6 años ($p < 0.05$).

RDR: Prueba de dosis respuesta relativa.

CIC: Citología de impresión conjuntival.

Fuente: (De Abreu 2005).

Se encontraron prevalencias de valores bajos de hemoglobina, VCM y porcentaje de saturación de transferrina significativamente mayores en los niños con desnutrición moderada que en los niños eutróficos ($p < 0,05$) (Tabla 5). En particular, la concentración promedio de hemoglobina fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los niños desnutridos moderados menores de 6 años que en los niños eutróficos del mismo grupo de edad (Tabla 1). En los niños menores de 2 años el porcentaje con valores bajos de hemoglobina alcanzó 75,8% en desnutridos y 50% en eutróficos, esta diferencia fue significativa ($p < 0,05$).

Tabla 6.- Valores bajos de hemoglobina, VCM, porcentaje de saturación de transferrina y hierro en niños desnutridos moderados y eutróficos.

Variable bioquímica	Prevalencia (%)	
	Desnutridos moderados	Eutróficos
Hemoglobina (n=123*, n=94†)	34.2‡	19.2
VCM (n=124*, n=92†)	21.1‡	6.4
% Saturación transferrina (n=124*, n=98†)	32.8‡	16.5
Hierro (n=124*, n=93†)	34.7	22.6

*: Desnutridos moderados.

†: Eutróficos

‡: Diferente significativamente del valor en eutróficos ($p < 0.05$).

VCM: Volumen corpuscular medio.

Fuente: (De Abreu 2005).

Se sabe que en la población existe una estrecha relación entre la deficiencia de vitamina A y la infección, principalmente en los grupos más vulnerables, tales como los preescolares y escolares en los países en vías de desarrollo. Se ha comprobado que algunas infecciones son más graves y generan un mayor riesgo de mortalidad cuando se agotan las reservas tisulares de vitamina A, aún cuando no haya una manifestación clínica, estado que se conoce como deficiencia subclínica. (De Abreu 2005).

En estudios de poblaciones, principalmente malnutridas, la presencia de ciertas infecciones tales como: sarampión, algunos tipos de gastroenteritis, parasitosis por Giardia, Ascaris y Schistosoma se han visto asociadas a una disminución en los niveles séricos de retinol. La malnutrición proteico-calórica aunque no se asocia necesariamente con signos oculares de xeroftalmia, los niveles séricos de retinol suelen estar disminuidos, en especial si es severa. Gran parte de la asociación puede ser explicada por los hábitos alimentarios y los tipos de enfermedades que perjudican tanto al estado calórico proteico como al estado de vitamina A. Si bien la deficiencia de vitamina A subclínica es menos grave que la xeroftalmia franca, aquella se encuentra más difundida y contribuye en mayor grado a la mortalidad dentro de las comunidades, especialmente en países en extrema pobreza y bajo condiciones climáticas de sequía o inundaciones. Es así como, en regiones donde la deficiencia de vitamina A es endémica, la suplementación puede lograr una reducción rápida de la mortalidad infantil precoz. La concentración de retinol sérico es el indicador más común para el diagnóstico del estado de vitamina A; sin embargo ésta disminuye transitoriamente durante la respuesta de fase aguda a la infección, cuando hay daño tisular como trauma o en condiciones inflamatorias crónicas, lo que pone en duda que los niveles de retinol sérico sean el mejor indicador del estado de vitamina A bajo estas circunstancias. Debido a que la deficiencia de vitamina A produce cambios histológicos a nivel de la conjuntiva ocular y en menor grado de la córnea, se ha propuesto la técnica de citología de impresión conjuntival para evaluar el estado de vitamina A antes de que ocurran las manifestaciones clínicas. Esta técnica ha demostrado ser de gran

utilidad para evaluar comunidades con xeroftalmía franca, cuando se compara con indicadores bioquímicos y clínicos del estatus de vitamina A. (Páez 2008).

En las regiones tropicales del mundo, la malaria, las bajas concentraciones plasmáticas de retinol, la anemia y la parasitosis intestinal coexisten entre los habitantes. Los datos señalan que estos problemas no son independientes o excluyentes sino que, por el contrario, entre ellos existen interrelaciones. La malaria es ocasionada principalmente por *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* y por *P. Malariae*. Los habitantes de zonas maláricas también están afectados por desnutrición; ya que hay prevalencia de desnutrición entre moderada y grave (<2 desviaciones estándar) en los niños menores de 5 años, entre quienes 12% tuvieron desnutrición crónica y 7% la presentaron de tipo global. Por otra parte, en el grupo de 5 a 9 años, 13% desnutrición crónica, 5% global y 1% aguda. Semejante a la relación anemia-malaria, se ha encontrado asociación entre valores bajos de retinol plasmático y malaria. En niños colombianos con esta enfermedad, se han encontrado valores bajos de retinol, básicamente explicables por la reacción inflamatoria de fase aguda, pero otros datos en esos niños indican que, tras pasar la malaria, ellos apenas tienen valores de retinol en el límite inferior del intervalo de normalidad, las zonas maláricas reúnen las condiciones de pobreza, situación social adversa, bajos ingresos, parasitosis intestinal y hacinamiento, que son factores de riesgo para deficiencia de retinol. Por el contrario, es poco frecuente entre los habitantes de zonas maláricas el uso de suplementos de retinol que eleva los depósitos hepáticos. A la malaria y a la

desnutrición de los habitantes de estas zonas se suma la alta prevalencia de parásitos intestinales, los modelos animales indican que las coinfecciones con helmintos y protozoos generan en el hospedero múltiples interacciones sinergistas y antagonistas. En las áreas con desnutrición, deficiencia de retinol, parasitosis intestinal y malaria, contribuyen al desarrollo de anemia, no sólo durante la infección, sino después de la misma. En los niños de 4 a 10 años se ha encontrado anemia en 85% de los niños con malaria aguda. Las relaciones entre malaria, parasitosis intestinal y deficiencia de micronutrientes (hierro y retinol) se presume que la respuesta inmune puede ser el elemento que articula dicha relación, en especial la modulación que realiza el retinol sobre la respuesta TH1/TH2 (linfocitos T fuente importante de citocinas), donde una deficiencia de la vitamina aumenta la respuesta TH1, que a su vez se relaciona con anemia y parasitosis. Las células TH1 son responsables de la producción de citocinas pro inflamatorias que participan en la respuesta inmune mediada por células y dirigida contra infecciones intracelulares y las células TH2 se caracterizan por la producción de citocinas que intervienen en la inmunidad dependiente de anticuerpos y dirigida contra agentes extracelulares, incluyendo los nematodos gastrointestinales (*Taylor 2008*).

Durante la gestación se ha observado una tendencia a la disminución a los niveles séricos de retinol, predisponiendo a la aparición de hipovitaminosis A, especialmente en el último trimestre del embarazo. El feto comienza a almacenar vitamina A durante el tercer trimestre del embarazo; de manera que, ante una deficiencia materna no se acumula suficiente vitamina para suplir las demandas del feto, haciéndolo vulnerable a deficiencias subclínicas que afectan su capacidad de defensa ante procesos infecciosos; y como consecuencia al aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad durante la niñez. Se conoce que el estado de vitamina A de la gestante influye sobre sus reservas hepáticas y las del feto; por lo tanto, una ingestión dietética adecuada para mantener las reservas maternas de vitamina A, así como el diagnóstico precoz y el tratamiento de la carencia nutricional de esta vitamina pueden ser de gran impacto para la salud del recién nacido; lo que puede evidenciarse mediante la vigilancia epidemiológica de este grupo de población con relación al nutrimento.

La deficiencia de vitamina A también deteriora el estado de hierro; incrementa la susceptibilidad a infecciones respiratorias, procesos diarreicos y sarampión; siendo éstas más frecuentemente asociadas con la deficiencia de vitamina A en niños mayores de seis meses de edad; de allí que el mejorar la situación nutricional de la vitamina A de la madre, se ha establecido como estrategia para aumentar la supervivencia infantil. (*Barón 2003*).

La deficiencia de vitamina A y anemia por deficiencia de hierro afecta a más del 30% de la población mundial. Los grupos más vulnerables son las mujeres en edad reproductiva, infantes y niños. La deficiencia de vitamina A puede causar anemia porque altera el metabolismo de hierro, el mecanismo de este efecto es incierto. En la deficiencia de vitamina A de la población, al mejorar el estado de la vitamina A se reduce la prevalencia de anemia en la mayoría pero no en todos los estudios. La Eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína de 30400 Daltons, producida principalmente por células renales peri tubulares. Actúa en las últimas etapas de la eritropoyesis, principalmente en la unidad que forman colonias de células Eritroides y estimula la maduración a través de los reticulocitos normoblasticos y en los eritrocitos maduros. Potenciador de la región del gen EPO que contiene un elemento de respuesta que está regulada por el ácido retinoico. In vitro y en modelos animales, la vitamina A estimula la producción de EPO, pero no está claro si los suplementos de vitamina A aumenta las concentraciones de la EPO en los seres humanos. Dos estudios en poblaciones desnutridas han examinado el efecto de la suplementación con vitamina A que circulan en la EPO. En comparación con la administración de suplementos de hierro y ácido fólico, vitamina A, hierro y suplementos de folatos no afectó las concentraciones de la EPO en mujeres embarazadas. En los niños, una dosis única de vitamina A se redujo la ferritina sérica (FS) y las concentraciones medidas de EPO después de 72 horas. Sin embargo, esos estudios no tienen cierto control y se realizaron en regiones endémicas de malaria, lo que influye en las concentraciones de la EPO. El estudio se diseñó como un ensayo controlado

con placebo de suplementos de vitamina A en la malaria sin niños en edad escolar con vitamina A y deficiente de hierro. Su objetivo fue medir el efecto de la vitamina A en la repleción de hemoglobina, el hierro, y las concentraciones de la EPO. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en edad, sexo, u otras características basales presentadas. No se observaron diferencias significativas en el peso o la altura entre los grupos en la línea de base, a 5 meses, o en el mes 10. Los cambios en el estado de vitamina A y la concentración de EPO durante el estudio se muestran la prevalencia de la deficiencia de vitamina A, tal como se define por un retinol sérico bajo fue del 17%, lo que indica la deficiencia moderada de vitamina A en este grupo; el 77% de los niños tenía baja concentración de vitamina A. Ningún niño mostro los signos de ojo clínico de deficiencia de vitamina A. En preescolar y niños en edad escolar así como mujeres embarazadas y no embarazadas la vitamina A mejora el estado general, aumenta las concentraciones de hemoglobina y reduce la anemia, Varios mecanismos pueden explicar el efecto de la vitamina A sobre el estado de la anemia: 1) aumento de la resistencia a la infección y por tanto, la anemia de la infección, 2) los efectos sobre la absorción de hierro, el metabolismo, o ambos y 3) la modulación directa de la eritropoyesis. Suplementos de vitamina A puede influir en la absorción de hierro, pero los datos de los 2 estudios de isótopos humanos son contradictorios. Fue reportado que la vitamina A mejora la absorción de hierro no hemo en adultos, pero este hallazgo no fue confirmado en un estudio en Europa. Vitamina A en ratas con deficiencia, la absorción de hierro se ve afectada, y la incorporación de eritrocitos ⁵⁹Fe disminuye.

En humanos, la carencia de vitamina A se asocia con un bajo porcentaje de saturación de transferrina y baja capacidad de unión de hierro. En niños, el consumo de azúcar fortificada con vitamina A aumenta la concentración de hierro sérico. En ratas con deficiencia de vitamina A, el tratamiento con ácido retinoico circulante aumenta transitoriamente las concentraciones de la EPO, que vuelve a las concentraciones originales después de las 24 horas. (Zimmerman 2006).

Las enfermedades diarreicas siguen siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad infantil en los países en desarrollo, los suplementos de vitamina A han demostrado que ofrecen un medio rentable de reducir la severidad de los episodios de diarrea y en la reducción de la diarrea asociada a la mortalidad. Este efecto de la suplementación con vitamina A en las infecciones entéricas y la patogénesis puede ser mediada por su acción sobre las citoquinas inflamatorias. Las quimiocinas son una gran familia de las citocinas quimiotácticas que ayudan a la respuesta inmune innata de adaptación en el reclutamiento de las células inmunitarias que son esenciales para el desarrollo de una respuesta adecuada a los agentes infecciosos, sino también median la inflamación y daño tisular. Desempeñan un papel importante en enfermedades diarreicas entre los niños en los países en desarrollo porque las células epiteliales de transcribir y secretar quimiocinas contribuyen a la aparición de patogénesis tras la exposición a patógenos tales como *Campylobacter jejuni*. La aclaración de los efectos de que los suplementos de vitamina A tiene en estos quimiocinas puede conducir a una mejor comprensión de qué mecanismos específicos están involucrados en la

asociación entre los suplementos de vitamina A y de la infancia en los resultados de salud. El monocito quimio atrayente proteína 1 (MCP-1)¹¹ pertenece a la familia CC quimiocina, uno de los dos grandes grupos de quimiocinas clasificados de acuerdo a la homología de secuencia de residuos de cisteína y posiciones. MCP-1 está implicado en la atracción de los monocitos e induce a la liberación de citocinas y ácido araquidónico. También participan en la migración de los mastocitos de la mucosa que son inducidos durante la mastocitosis intestinal siguiendo infecciones por nematodos en ratones. MCP-1 no solo protege contra la endotoxemia letal en ratones mediante la mejora de la respuesta anti-inflamatoria, sino que también desempeña un papel importante en la inmunidad innata necesaria para la liquidación de los organismos bacterianos. Por último, actúa como un atrayente CD4+ y CD8+ de los linfocitos e induce a la maduración de las células dendríticas que están involucrados en la activación de estas poblaciones de células T. Estas múltiples funciones de MCP-1 en la regulación de pro-inflamatorios y respuestas de citocinas de adaptación son de primordial importancia clínica. En un estudio aleatorizado, con un placebo de control y prueba de doble ciego se evaluó el impacto de la suplementación con vitamina A sobre la respuesta inmune inducida por patógenos en niños de las comunidades peri-urbanas de la Ciudad de México. Se encontró que los suplementos de vitamina A, en general, reducen significativamente los niveles de la quimiocina MCP-1. Durante la temporada de enfermedades diarreicas en el verano, se recogieron las heces de niños de la zona peri-urbana de la Ciudad de México. En infecciones por *Escherichia coli* entero patogénica (EPEC) redujeron

significativamente los niveles de MCP-1, mientras que las infecciones por *E. Coli* entero toxigénica (ETEC) y la presencia de síntomas diarreicos en los niños fueron asociadas con aumentos significativos de esta quimiocina en heces. El impacto de los suplementos de vitamina A en los niveles de MCP-1 también fue significativamente modificado por la EPEC e infecciones por *Ascaris*. Este efecto directo de la vitamina A sobre el MCP-1 sugiere que la regulación de la secreción de MCP-1 en el tracto gastrointestinal puede ser directamente mediado por la activación de los receptores de ácido retinoico. Se encontró que los niveles de MCP-1 en las heces son, en parte, determinados por el tipo de patógeno que infecta al niño. La suplementación podría utilizarse como una medida profiláctica eficaz para el tratamiento de la respuesta inflamatoria inducida por la diarrea y otros agentes patógenos de enfermedades inflamatorias gastrointestinales. Más importante aún, los niveles fecales de MCP-1 en los niños podría utilizarse como un marcador no invasivo para determinar el estado de vitamina A en los niños en los países en desarrollo, para evaluar la eficacia de las intervenciones públicas relacionadas con la reducción de las deficiencias de vitamina A. Actualmente no existe un simple marcador que refleja de manera adecuada la concentración de la vitamina A en los niños. (Long 2006).

Ensayos clínicos aleatorios relacionados con los beneficios que produce la administración de suplementos de vitamina A con respecto a la salud infantil en los países en desarrollo no han encontrado un efecto consistente de la suplementación sobre la incidencia de enfermedades diarreicas. Estos resultados incompatibles se deben en parte a la diferencia en la dosis de vitamina A administrada a las poblaciones de estudio. Sin embargo, estos resultados también pueden explicarse por el hecho de que las enfermedades diarreicas se han conceptualizado como un único resultado de la enfermedad en estos análisis.

La diarrea es, en realidad, causadas por un amplio y diverso grupo de bacterias, virus y protozoarios patógenos que pueden tener muy diferentes modelos de transmisión y distintos mecanismos de la patogénesis.

El impacto de la suplementación en la respuesta inmune del patógeno específico también puede variar, con suplementación sobre reguladora de la respuesta inmune humoral, pero bajo regulación de la inmunidad mediana celular y en respuestas inflamatorias. Como resultado de ello, la conceptualización de las enfermedades diarreicas como único resultado puede ser una forma de clasificación errónea que influye en la asociación entre los suplementos de vitamina A y las enfermedades diarreicas. Este error de clasificación puede explicar por qué los suplementos de vitamina A no tiene un efecto sobre la incidencia de enfermedades diarreicas, pero sí coherente para reducir la mortalidad infantil y de la gravedad de los episodios de enfermedad diarreica. La reglamentación cruzada de los efectos de suplementos de vitamina A en la

respuesta inmune llevó a la hipótesis de que la suplementación con vitamina A se producen distintos resultados en la salud para los diferentes patógenos entéricos: los suplementos de vitamina A se asocian con reducciones en la incidencia de patógenos gastrointestinales no invasivos, para los que una respuesta inmune humoral es de protección, no tendría ningún efecto en las infecciones invasivas, para que una respuesta mediada celular de protección, y se asocia con reducciones en la aparición de los síntomas clínicos, a causa de la baja regulación de la respuesta inflamatoria. Se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, sobre los efectos de los suplementos de vitamina A en infecciones diarreicas por *Escherichia coli* y *Giardia* y las infecciones diarreicas entre los niños de comunidades peri-urbanas marginadas de la Ciudad de México. Estos agentes fueron solicitados por el trabajo previo que ha demostrado que son causas importantes de diarrea bacteriana y parasitaria en México. La clarificación de cómo la administración de suplementos de vitamina A puede modificar los resultados del patógeno específico, puede permitir el desarrollo de estrategias en la suplementación de vitamina A con un elevado costo de efectividad que son designados específicamente para esas comunidades peri-urbanas. Mayores reducciones en la prevalencia y la variedad de la infección con patógenos gastrointestinales se han producido en tales comunidades urbanas en México en relación con las comunidades rurales, como resultado de la aplicación más generalizada de los sistemas de agua e instalaciones sanitarias. Los niños infectados con EPEC y *G. lamblia* que recibieron suplementos de vitamina A tenían menos episodios de diarrea y fiebre que a los niños en el grupo placebo.

También tuvieron una reducción en la duración de la diarrea asociada a EPEC, pero un aumento en la duración de la diarrea asociada a G. lamblia, estos resultados son los primeros en indicar que los suplementos de vitamina A tiene efectos diferenciales sobre los patógenos gastrointestinales, dado que la mayoría de la vitamina A se han centrado en los ensayos generales de la diarrea como un resultado. La vitamina A y otros retinoides pueden inducir cambios importantes en la diferenciación y activación de las poblaciones de monocitos que se dedican a la inmunidad innata y la expresión de citoquinas por estas poblaciones de células. La deficiencia de vitamina A se asocia con una reducción de la actividad citotóxica de las células naturales bazo-asesinas, la reducción en la proliferación de linfocitos T y funcionalidad, una reducción de la respuesta contra antígenos específicos y la reducción de buscadores de blancos de las células T para el intestino. La reducción en la prevalencia y la duración de EPEC diarrea asociada a fiebre y los síntomas se observa entre los niños que recibieron suplementos de vitamina A es compatible con los conocidos efectos antiinflamatorios de la vitamina A. Las diferencias en el estado inicial de los niños estudiados, podría determinar la eficacia de la suplementación, con niños deficientes que se benefician más y niños no deficientes que se benefician menos.

El contraste en los efectos de patógenos específicos de los suplementos de vitamina A puede producir diversos efectos en diferentes entornos comunitarios, donde hay una considerable variación en la prevalencia de los diferentes tipos de patógenos diarreicos. Las mayores diferencias en los efectos pueden producirse

entre las comunidades que difieren con respecto a factores tales como instalaciones de agua y saneamiento y la educación de la madre, cada uno de los cuales pueden modificar el agente patógeno de transmisión. En el futuro, una estrategia obvia para aumentar la eficacia de la administración de programas de suplementación sería el uso de medidas de higiene comunitarias como marcadores de la prevalencia de patógenos enfocada a los subgrupos de niños. (Long 2006).

En la década de 1990, los estudios observacionales de mujeres VIH-positivas demostraron que un bajo nivel de retinol sérico durante el embarazo se asocia con mayor mortalidad infantil o transmisión vertical y 20 veces mayor riesgo de concentraciones de VIH en DNA de leche materna. Sobre la base de la vitamina A que tiene un importante papel en la función y en mantenimiento del sistema inmune de barreras epiteliales, los posibles mecanismos fueron articulados y los estudios fueron diseñados para probar la hipótesis de que el VIH en las mujeres con suplementos de vitamina A se reduce la transmisión de madre a hijo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un régimen más sencillo para las mujeres que viven en zonas de prevalencia en deficiencia: 1 dosis de 200.000 UI durante las 8 semanas posparto. Esta intervención se ha demostrado para mejorar el *status* de la vitamina A en la madre y en el infante y reduce la morbilidad infantil y es actualmente aplicado en al menos 15 países. Porque una dosis de 200.000 UI puede ser demasiado pequeña para los depósitos en las mujeres con deficiencia de vitamina A. Duplicar este régimen a 2 dosis de 200000

UI está bajo consideración. La directa suplementación con 50000 UI de vitamina A en recién nacidos también está bajo consideración. Después de 2 pruebas (tampoco llevada a cabo en poblaciones con VIH prevalente) se encontró que este régimen redujo la mortalidad de 35 infantes del 20% - 60%. El efecto de la suplementación con vitamina A en la mortalidad variaba dependiendo de la época cuando los niños fueron infectados con el VIH. En lactantes, la suplementación con vitamina A no tuvo ningún efecto, tal vez porque la gravedad de la infección por el VIH fetal abrumó cualquier efecto potencial de los suplementos de vitamina A postnatales positivos. Las decisiones acerca de si implementar programas de suplementación de vitamina A en madres después del parto y recién nacidos en áreas endémicas con VIH deberá basarse en el balance total del beneficio, riesgo y costo. (Humphrey 2006).

La adolescencia (el período entre las edades de 10 y 19 años y de acuerdo con la definición de la OMS) es el tercer período de crecimiento que un ser humano experimenta, después del periodo fetal y la infancia. Este rápido crecimiento aumenta las necesidades fisiológicas de micronutrientes como hierro y vitamina A y por tanto, la susceptibilidad a la deficiencia en estas fases del ciclo de vida. Aunque cambios importantes (fisiológicos, psicológicos y sociales) se producen y muchos patrones de adulto establecen, la adolescencia constituye una ventana de oportunidad para prevenir problemas de salud en el adulto. Sin embargo, las necesidades de los adolescentes no son cumplidas por los servicios de salud, especialmente en los países en desarrollo. La anemia y la deficiencia subclínica

de vitamina A son frecuentes en esta población de estudio, los suplementos de vitamina A son eficaces para aumentar la concentración de retinol sérico en los muchachos adolescentes, en particular los de concentraciones de bajo retinol sérico, pero que 10000 UI una vez por semana es probablemente una dosis relativamente baja y las repercusiones del aumento semanal de dosis de suplementos de vitamina A como 20000 UI, deben explorarse. (Soekarjo 2004).

La deficiencia de vitamina A (DVA) es una de las principales causas de ceguera en el mundo especialmente en los países subdesarrollados. Las estimaciones actuales indican la presencia de 127 millones de niños en edad preescolar con DVA y 4.4 millones con Xeroftalmía, la mayoría de ellos viven en países subdesarrollados. Además, la estimación es que el 60% de los niños que desarrollan Xeroftalmía morirá dentro de 1 año. Aunque las concentraciones de retinol sérico más utilizado en el diagnóstico de la DVA, este indicador no puede ser correlacionado con los depósitos de vitamina A en el organismo. Además, la presencia de fiebre y diarrea con la consiguiente elevación de las proteínas de fase aguda, causa una reducción en las concentraciones de retinol sérico que pueden inducir a error a la interpretación de los resultados. En estados de deficiencia existe un exceso relativo de la proteína de unión de retinol (RBP) en el hígado, que pueden entrar en la circulación como holo-RBP después de la administración de una dosis de vitamina A. La observación de una alta prevalencia de DVA en los niños sin xeroftalmía y con un bajo porcentaje de desnutrición ha sido un hallazgo importante. La DVA subclínica en niños aparentemente bien

alimentados se ha reportado. Esta condición representa uno de los grandes problemas actuales de nutrición. Las causas de la alta prevalencia de DVA detectada en esta población aún no han sido estudiadas.

La hipótesis más probable es que los niños de esta edad en esta comunidad ingieran una cantidad baja de vitamina A tan frecuentemente observada en los países en desarrollo. Además, la alta prevalencia de la diarrea y la infección observada en esta población podría contribuir también a la DVA. Una dosis oral de 200 000 UI de palmitato de retinilo cambio favorablemente el estado de vitamina A en la población estudiada. (*Ferraz 2004*).

8.- Hipervitaminosis

La toxicidad (hipervitaminosis) sólo ocurre cuando la cantidad de vitamina A consumida o administrada intramuscularmente excede la capacidad de combinación o unión de la proteína transportadora de retinol (RBP). La combinación de una absorción relativamente rápida con una baja depuración plasmática puede producir la toxicidad aguda (hipervitaminosis A aguda) a las pocas horas después ser consumida o inyectada una dosis del compuesto lo suficientemente alta. Al contrario, la hipervitaminosis A crónica aparece cuando dosis más pequeñas de vitamina A se administran durante un periodo más prolongado, de meses a años.

A diferencia de la carencia de vitamina A, la hipervitaminosis A no se considera un problema de salud en ninguna región del mundo. Sin embargo, existe el peligro creciente que la hipervitaminosis A, este transformándose en un problema clínico de frecuencia creciente y de alto riesgo en los diversos países occidentales desarrollados y no desarrollados, debido a la automedicación y a la sobreprescripción, ya que la vitamina se puede obtener comercialmente sin prescripción facultativa a concentraciones de "mega dosis" de 25.000 a 50.000 UI y se añade a diversos alimentos consumidos habitual y particularmente por infantes y niños jóvenes. Incluso, la publicidad sobre la utilidad de los productos relacionados y/o derivados de la vitamina A para el tratamiento de diversos procesos (por ej., cutáneos, oculares, renales, ginecológicos, al igual que para el catarro común, en

un intento de mejorar la respuesta inmunológica del huésped) o en la posible prevención del cáncer (especialmente del colon, recto y pulmón), puede llevar a un exceso de consumo por parte de un público no bien informado sobre el peligro de la vitamina A administrada a dosis elevadas.

No se puede olvidar el hecho que la vitamina A tiene una vida biológica larga y se bioacumula, lo cual puede favorecer el proceso de toxicidad. De los casos publicados de intoxicación crónica por vitamina A se calcula que hubo un retardo de hasta 7 años entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico. Los médicos, al igual que los pacientes, habitualmente ignoran los efectos tóxicos de la sobredosis por vitamina A y sus manifestaciones multisistémicas son engañosas ya que ellas pueden imitar otras enfermedades, determinando graves errores de diagnóstico. Por esta razón, el médico debe obtener una historia de los hábitos alimentarios y considerar el diagnóstico de hipervitaminosis A en un paciente (especialmente en niños jóvenes) con signos y síntomas vagos sin explicación que pueden ser consistentes con esta condición. Con el diagnóstico precoz se puede obtener una remisión completa de las anormalidades, por lo cual es de gran importancia que el médico, y los integrantes del equipo de salud, tengan en mente esta situación clínica. (Alarcón-Corredor 2006).

Hipervitaminosis A en humanos

La forma aguda (Tabla 7) de la enfermedad en niños y los casos de adultos se presenta primariamente con manifestaciones del sistema nervioso central debidas a un brusco y marcado incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto es evidente a las pocas horas de ingerir una dosis única de vitamina A en el orden de 300.000 UI (100 mg de retinol) para un niño, y de dosis ≥ 660.000 UI (≥ 200 mg de retinol) en adultos. La presentación de los síntomas clínicos varía con la dosis y la duración de la exposición así como con la edad del individuo. En particular, en los primeros meses de vida el cuadro clínico de intoxicación por retinol difiere de los otros períodos de la vida, y un diagnóstico correcto puede, por consiguiente, ser difícil. El ingreso diario recomendado en el primer año de vida es 1500 UI /día. Los niños se pueden intoxicar con ingresos diarios totales de vitamina A menores que los necesarios para causar efectos adversos en los adultos. En niños, el cuadro clínico (conocido como síndrome de Marie-Sée) se presenta como una hidrocefalia aguda, con marcado abombamiento de las fontanelas, acompañado de náuseas, vómitos, fatiga, anorexia, y agitación o somnolencia, pero sin evidencias de irritación meníngea o de signos neurológicos focales. En cada caso la recuperación es rápida y completa tras la supresión de la vitamina. La forma aguda en adultos procede principalmente de las regiones árticas y están relacionadas con el consumo de hígado de oso polar, que contiene varios millones de unidades de vitamina A /g. Los síntomas se inician a las pocas horas tras la ingesta y se manifiestan por una cefalea violenta y localizada en la

frente y en los ojos, acompañada de náuseas, vómitos, vértigo, somnolencia, irritabilidad, etc., todas supuestamente relacionadas con un marcado incremento en la presión del LCR. Se notaron descamación de la piel, generalizada o localizada, alrededor de los labios, evidente al segundo día. En una familia intoxicada con vitamina A tras la ingestión de hígado de tiburón se observó severo dolor de cabeza, vértigos, náuseas y vómitos. La recuperación fue rápida y completa. A las 36 horas de la comida, se inició la descamación de la piel, que posteriormente se generalizó.

Tabla 7.- Signos y síntomas de la hipervitaminosis A aguda en niños y adultos.

NIÑOS	ADULTOS
Anorexia	Dolor abdominal
Adormecimiento	Anorexia
Presión intercraneal aumentada	Visión borrosa
Irritabilidad	Adormecimiento
Vómitos	Dolor de cabeza
	Hipercalcemia
	Irritabilidad
	Debilidad muscular
	Náusea
	Vómito
	Neuritis periférica
	Descamación de la piel

FUENTE: Alarcón-Corredor 2006.

Hipervitaminosis A crónica en humanos

La hipervitaminosis A crónica que, por lo general, refleja el mal uso de los suplementos, puede presentarse con la ingesta repetida de vitamina A en cantidades de hasta 10 veces las dosis diarias permitidas de 4.2 mg de retinol (14.000 UI) para un lactante o de 10 mg de retinol (33.000 UI) para un adulto. La respuesta al exceso crónico es muy variable en cada persona. Los síntomas desaparecen en semanas o meses cuando los suplementos se suspenden. La mayoría de los casos se presenta entre el segundo y el tercer año de vida, tras una ingesta prolongada y excesiva de vitamina A. Los rasgos más prominentes están caracterizados por engrosamiento cortical de los huesos, tumefacción dolorosa de las extremidades, irritabilidad, prurito, hepatoesplenomegalia, limitación de los movimientos o incapacidad para mantenerse de pie, pelo áspero y frágil, fisuras de los labios, estreñimiento y dificultad para ganar peso. (Alarcón-Corredor 2006).

Se publicó el caso de un infante de 3 meses de edad, quien presentó signos clínicos de intoxicación por retinol, incluyendo anemia severa y trombocitopenia, tras la administración oral de 62.000 UI de vitamina A /día durante 80 días. En este caso, la médula ósea mostraba un número marcadamente reducido de células eritroides y de megacariocitos. (Perrotta 2002).

Es interesante señalar que, desde hace años, la vitamina A se considera una hepatotóxica. El espectro de la lesión hepática que resulta de la ingestión excesiva de vitamina A, por periodos prolongados, varía desde discretas elevaciones séricas de las enzimas hepáticas, hepatomegalia con hipertensión portal, dependiendo de la dosis y duración de la exposición al retinol. El daño progresivo hepático ocurre con la ingestión continua de la vitamina. La biopsia hepática en algunos de estos pacientes ha mostrado marcada fibrosis perisinusoidal, esclerosis de las venas centrales y obliteración del espacio de Disse, debido a la hipertrofia de las células de Ito (lipocitos), almacenadoras de grasa. Estas células son capaces de transformarse en fibroblastos y ser importantes en la patogénesis de la fibrosis hepática. La hipertrofia y proliferación de los lipocitos, inducida por la hipervitaminosis A, incrementa la resistencia en la vena porta, con la consiguiente hipertensión portal y ascitis. Recientemente, se ha llegado a la conclusión que el consumo a largo plazo de una dieta rica en retinol favorece el desarrollo de osteoporosis y la producción de fracturas espontáneas de cadera en mujeres posmenopáusicas. El resumen de las manifestaciones de la hipervitaminosis A crónica se muestra a continuación.

Signos y síntomas de la toxicidad crónica por la vitamina A

NIÑOS

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

ADULTOS

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

FUENTE: Alarcón-Corredor 2006.

9.- Requerimientos

Niveles de ingesta y recomendaciones

La cantidad de vitamina A se expresaba anteriormente en Unidades Internacionales, basadas en la capacidad del retinol para estimular el crecimiento de animales de laboratorio, pero actualmente se expresa en microgramos (μg) equivalentes de retinol. La unidad es 1 μg de holo-*trans* retinol, que equivale a 6 μg de β -caroteno o 12 μg de otros carotenoides. (*Bourges 2005*).

En cuanto a las unidades de actividad de vitamina A son las siguientes: 1 μg de retinol = 1 μg ER = 3.33 UI
(*Mataix 2002*).

También es de gran utilidad conocer la siguiente conversión de unidades: 1 UI de vitamina A = 0.30 μg de retinol = 0.60 μg de β -caroteno
1 μg de β -caroteno = 0.167 μg ER = 0.344 μg de acetato de retinilo
1 μg de otros carotenoides precursores = 0.084 μg ER
(*Torún 1994*).

Por último, considerando equivalentes de retinol, se estima que aproximadamente un 26% y un 34% de la vitamina A consumida por hombres y mujeres, respectivamente, es proporcionada por los carotenoides pro vitamínicos.
(*Meléndez-Martínez 2004*).

Tabla 8.- Dietas recomendadas permitidas y niveles tolerables de ingesta superior de vitamina A por etapa de vida⁺ (en EUA).

Etapas de la vida del grupo	Dieta recomendada de vitamina A (µg/ día)	Niveles superiores de ingesta de vitamina A (µg/ día)
Infantes		
0-6 meses	400	600
7-12 meses	500	600
Niños		
1-3 años	300	600
4-8 años	400	900
9-13 años	600	1700
Hombres		
14-18 años	900	2800
> 18 años	900	3000
Mujeres		
14 años	700	2800
> 18 años	700	3000
Mujeres embarazadas		
≤ 18 años	750	2800
> 18 años	770	3000
Mujeres lactantes		
≤ 18 años	1200	2800
> 18 años	1300	3000

⁺: Como equivalentes de actividad de retinol: 1 equivalente de actividad de retinol (ER) = 1 µg retinol = 6 µg de β-caroteno = 12 µg de otros carotenoides provitamina A en los alimentos. (Penniston 2003).

10.- Estabilidad

El sistema de doble enlace conjugado de los retinoides y carotenoides presenta una región de alta densidad de electrones que es atractiva para las especies con déficit de electrones, especialmente los radicales. La degradación de los retinoides muestra las características típicas de reacciones de radicales (catálisis por la luz, metales de transición y radicales libres) que producen sustancias y la inhibición por radicales libres químicos de enfriamiento. (Loveday 2008).

Los dobles enlaces en la cadena de los retinoides poliénicos pueden sufrir isomerización *cis-trans*, especialmente en las posiciones 9, 11 y 13. Retinoides endógenos en los alimentos están en su mayoría en la forma *trans*, pero pequeñas cantidades de otros isómeros también pueden estar presentes. Retinol todo-*trans* tiene la máxima actividad de vitamina A, pero isomerización durante el tratamiento y almacenamiento de los alimentos resulta en la pérdida parcial de actividad. Se han propuesto para la isomerización geométrica varios sistemas de reacción, pero la comprensión mecanística de las reacciones de isomerización es limitada.

El oxígeno acelera la degradación foto catalizada de los retinoides en algunas circunstancias, pero la degradación en presencia de oxígeno es relativamente lenta sin un catalizador, como la luz o los radicales libres generados químicamente. La degradación de la vitamina A en los alimentos es acelerado por la exposición a la luz, especialmente la luz ultravioleta a longitudes de onda por debajo de 415 nm. Los retinoides se degradan más rápido bajo la luz ultravioleta A

(UV-A, 315-400 nm) que bajo la luz ultravioleta-B (UV-B, 280-315 nm). (*Loveday 2008*).

Debido a su estructura, los carotenoides están sujetos a muchos cambios químicos inducidos por las distintas condiciones de procesamiento que se emplean en la industria alimentaria. Por ello, desde un punto de vista nutricional, es de gran importancia conocer qué factores intervienen en la degradación de estos compuestos, ya que su pérdida, además de producir cambios en el color del alimento, conlleva una disminución de su valor nutrimental. (*Meléndez-Martínez 2004*).

Estabilidad de carotenoides

Los carotenoides son pigmentos estables en su ambiente natural, pero cuando los alimentos se calientan, o cuando son extraídos en disolución en aceites o en disolventes orgánicos, se vuelven mucho más lábiles. Así, se ha comprobado que los procesos de oxidación son más acusados cuando se pierde la integridad celular, de forma que en alimentos vegetales triturados, la pérdida de compartimentación celular pone en contacto sustancias que pueden modificar estructuralmente, e incluso destruir los pigmentos. No todos los tipos de cocinado afectan en la misma medida a los carotenoides, de forma que la pérdida de estos pigmentos aumenta en el siguiente orden: cocinado con microondas < cocinado al vapor < hervido < salteado.

Los carotenoides, excepto algunas excepciones, son insolubles en agua y por lo tanto las pérdidas por lixiviación durante el lavado y procesamiento de frutos son mínimas. Otros tratamientos empleados en las industrias alimentarias, como por ejemplo el tratamiento a alta presión, parecen no afectar significativamente a los niveles de carotenoides en diversos productos vegetales. El escaldado industrial de los alimentos puede producir pérdidas de carotenoides, si bien la inactivación enzimática que produce previene pérdidas posteriores durante el procesado y almacenamiento.

En cambio, la congelación, la adición de antioxidantes y la exclusión del oxígeno (vacío, envases impermeables al oxígeno, atmósfera inerte) disminuyen las pérdidas durante el procesado y almacenamiento de los alimentos.

La destrucción de estos pigmentos reduce el valor nutritivo de los alimentos e induce una decoloración y una pérdida de sus características organolépticas. El grado de decoloración va a depender fundamentalmente de la presencia de agentes oxidantes en el medio (sobre todo oxígeno molecular) y de que se comunique energía suficiente para que la reacción de degradación tenga lugar. La energía se aporta en forma de luz o calor. La reacción de decoloración supone la pérdida de conjugación de la molécula y, en principio, no tiene por qué implicar la rotura del esqueleto hidrocarbonado, por lo que cualquier factor capaz de interrumpir la deslocalización electrónica existente, podría producir pérdida de color. Si las condiciones oxidantes son débiles y la energía suministrada no es suficiente, se vuelve a restaurar el orbital molecular con la posibilidad de que la

estructura adopte la configuración *cis* o *trans*, en función de que haya habido rotación en el enlace. Si las condiciones son muy severas, el grado de degradación progresa, fragmentándose entonces el pigmento.

Efecto de la oxidación

La degradación de los carotenoides se debe fundamentalmente a reacciones de oxidación, ya sean no enzimáticas o debidas a enzimas como las lipoxigenasas, y se presenta generalmente durante el secado de frutas y vegetales. La interacción de los carotenoides con algunos constituyentes de los alimentos ejerce un efecto protector contra dichas reacciones, de tal forma que se oxidan más rápidamente cuando se extraen del fruto o se purifican.

Es decir, la intensidad de la oxidación de los carotenoides depende de si el pigmento se encuentra *in vivo* o *in vitro* y de las condiciones ambientales. Por ejemplo el licopeno, pigmento responsable de la coloración de los tomates, es muy estable en ese fruto, pero extraído y purificado es muy lábil. Al igual que con los lípidos, la oxidación de los carotenoides se acelera por la temperatura, la presencia de metales, luz y enzimas y se reduce por la adición de antioxidantes. Los alimentos que contienen antioxidantes, como tocoferoles o vitamina C, conservan mejor los carotenoides y por tanto, su color.

El mecanismo de oxidación de los carotenoides, a diferencia del de los lípidos, no está totalmente claro. Al parecer estos procesos oxidativos implican reacciones de epoxidación, formación de apocarotenoides (carotenoides de menos de 40

átomos de carbono) e hidroxilación, obteniéndose finalmente compuestos de bajo peso molecular similares a los que aparecen como consecuencia de la oxidación de ácidos grasos. Debido a estos procesos, los carotenoides, tras perder su color y sus propiedades beneficiosas para la salud, dan lugar a compuestos aromáticos que en algunos casos son agradables (té, vino) y en otros no (zanahoria deshidratada).

Hasta aquí se ha expuesto la acción del oxígeno, sin embargo también el ozono influye en la estabilidad de los carotenoides. La mayor velocidad de degradación corresponde al licopeno, y la menor al 9-*cis*- β -caroteno (licopeno > β -criptoxantina > todo-*trans*- β -caroteno > 9-*cis*- β -caroteno). Los carotenoides pueden actuar como pro- o antioxidantes dependiendo del potencial redox de la molécula y del entorno, entre otros factores. La propia inestabilidad de los carotenoides en procesos oxidativos se corresponde con una alta protección para otros compuestos frente a agentes oxidantes.

Los carotenoides que contienen 9 o más dobles enlaces conjugados pueden inactivar ciertas formas reactivas de oxígeno, como el oxígeno singulete. En este sentido, el β -caroteno posee como característica importante, que lo diferencia del resto de antioxidantes solubles en grasas (como la vitamina E), la de ser más efectivo a bajas presiones de oxígeno.

Efecto de la composición lipídica

Los carotenoides pueden sufrir oxidación acoplada en presencia de lípidos a velocidades que dependen del sistema. El efecto de la composición lipídica ha sido objeto de varios estudios, sobre todo en productos derivados del pimiento rojo, donde se ha demostrado que el cambio del perfil lipídico de un medio poli insaturado a otro mono insaturado mejora la estabilidad de los carotenoides. El estudio de la velocidad de degradación de carotenoides esterificados y no esterificados del pimiento rojo indicó que el que se degrada a menor velocidad es capsorrubina, seguido de zeaxantina, capsantina y β -caroteno.

Asimismo, se comprobó que capsantina y capsorrubina y sus esteres se degradaban a la misma velocidad, mientras que los esteres de zeaxantina se degradaban más rápido que el pigmento libre, presumiblemente debido a que dicho pigmento está esterificado principalmente por el ácido graso poli insaturado linolénico.

Existen resultados contradictorios en relación a la influencia del contenido lipídico en la estabilidad de los carotenoides frente a los procesos oxidativos, y que la presencia de otros compuestos en los alimentos podría influir en los resultados.

Efecto de la estructura

Las diferencias de estabilidad entre los distintos carotenoides están influenciadas por su estructura individual. La reactividad de estos pigmentos en reacciones de captación ("*scavenging*") de radicales, en general, disminuye al disminuir el número de dobles enlaces coplanares y debido a la presencia de grupos hidroxilos y carbonilos. La reactividad, por tanto, disminuye de los carotenos a los hidroxicarotenoides y de estos a los cetocarotenoides. El licopeno es el mejor captador de radicales libres, debido a sus 11 dobles enlaces conjugados. En el caso del β -caroteno, dos de sus dobles enlaces conjugados no son coplanares con la cadena poliénica, de ahí que presente una menor reactividad que el licopeno. La diferencia existente entre la β -criptoxantina y el β -caroteno es la presencia de un grupo hidroxilo en el C3 de aquella, cambio que no implica una importante variación de reactividad con respecto al β -caroteno. Se ha comprobado, en cambio, que cuando cada anillo de β -ionona contiene un grupo hidroxilo (como ocurre en la zeaxantina), dicha variación sí es patente.

En otro estudio también se comprobó, teniendo en cuenta tres sistemas oxidantes distintos, que el licopeno era más reactivo que el β -caroteno, siéndolo los dicetocarotenoides astaxantina y cantaxantina mucho menos, atribuyendo la escasa reactividad de los cetocarotenoides, a pesar de la presencia de dobles enlaces conjugados adicionales debidos a los grupos ceto, a la existencia de sustituyentes en las posiciones C-4 y C-4'.

La configuración geométrica de los carotenoides implica también diferencias en cuanto a estabilidad de los mismos. En un sistema modelo acuoso el todo-*trans*- β -caroteno es ligeramente más sensible al ozono que el 9-*cis*- β -caroteno, sin embargo, en presencia de oxígeno, éste último isómero es bastante menos sensible a la oxidación. Por otro lado, la estabilidad de los dos isómeros anteriormente citados no difería significativamente en un medio lipídico en caliente. En contraste, en otro trabajo llevado a cabo en una micro alga se observó que el 9-*cis*- β -caroteno se degradaba con mayor rapidez que el todo-*trans*- β -caroteno en presencia de agentes oxidantes. Parece ser que sistemas con 9-*cis*- β -caroteno presentan una menor acumulación de hidroperóxidos y que el isómero 9-*cis* posee una mayor potencia antioxidante que el todo-*trans*- β -caroteno. Se ha sugerido que la mayor reactividad de la molécula *cis* en relación con los radicales libres es debida a una mayor interferencia estérica entre las dos partes al otro lado del doble enlace *cis*, aunque en la actualidad, no existe una explicación aparente de estas discrepancias.

Efecto de la temperatura

La influencia de la temperatura en la estabilidad de los pigmentos es clara; tanto para reacciones anhidras como hidratadas, siempre actúa como acelerador de la reacción de degradación.

Por lo general, los carotenos con mayor actividad biológica son aquellos que tienen todos sus dobles enlaces en forma del isómero *trans*, que se transforman parcialmente en la forma *cis* durante tratamientos térmicos en ausencia de oxígeno; esta reacción de isomerización se puede efectuar durante el proceso de esterilización de productos enlatados, con lo que se pierde parte del poder vitamínico de los carotenos. Se ha comprobado que el calentamiento del β -caroteno a diferentes temperaturas (60 y 120°C) en sistemas modelo de lípidos con distinto grado de insaturación, conduce a la aparición de cuatro isómeros *cis* (9-*cis*-, 13-*cis*-, 15-*cis*- y 13,15-di-*cis*- β -caroteno). En cuanto a la α -caroteno, parece ser que su degradación como consecuencia de la acción de la luz o el calor, sigue también una cinética de primer orden. El calentamiento del todo-*trans*- β -caroteno a 50°C o 100°C durante media hora no produce grandes pérdidas, si bien cuando la temperatura es de 150°C las pérdidas si son notorias, habiéndose comprobado que los fenómenos de termo isomerización y foto isomerización son más acusados en el α -caroteno que en el β -caroteno.

Debido a su importancia nutricional como fuente de carotenos, muchos de los estudios de estabilidad de estos compuestos se han realizado en zanahorias y productos derivados. En algunos de estos estudios se ha evaluado el impacto del escaldado, empleado para inactivar la lipooxigenasa, en el contenido de los carotenoides. El escaldado (previo a la obtención de pulpa o jugo) en agua hirviendo y en una solución de ácido acético hirviendo durante 5 minutos, produce una retención de estos compuestos del 35,4% y el 31,7% en la pulpa,

respectivamente, con respecto al contenido de estos pigmentos en las zanahorias frescas, mientras que en la pulpa no escaldada, la retención fue sólo del 18%.

En cuanto a los jugos, tanto escaldados como frescos, una vez obtenidos se calentaron a 82°C antes de ser transferidos a latas de metal, siendo sometidos a continuación a distintos tratamientos: esterilización a 115,6°C durante 25 minutos, esterilización a 121,1°C durante 10 minutos, concentración en rota vapor a 40-50°C y liofilización. Se comprobó que dentro de cada grupo de jugos, el escaldado reducía la retención de carotenos. Exceptuando el zumo fresco, los zumos no escaldados tratados a 115,6°C y los zumos no escaldados concentrados, fueron los que retuvieron un mayor porcentaje de los carotenos estudiados (51,3 y 51,2%, respectivamente) .

El efecto de diferentes formas de cocinar zanahorias en los niveles de α - y β -caroteno ha sido evaluado recientemente, comprobándose que a menor tiempo y temperatura de cocinado y contacto con agua, mayor es la retención de carotenoides. De entre las distintas formas de cocinado evaluadas (al vapor, cocidas a presión, trituradas, etc.), la cocción de las zanahorias en agua y sin presión resultó ser la que producía una mayor retención de los carotenoides estudiados.

En cuanto al efecto de la pasteurización (90°C, 30 s) en jugos de naranja de la variedad Valencia, se ha comprobado que la variación en el contenido total de carotenoides es significativa. Los cambios cualitativos en el perfil de carotenoides fueron notorios, de forma que los niveles de los carotenoides 5,6-epóxido *cis*-violaxantina y anteraxantina, pigmentos mayoritarios en el zumo fresco, descendieron como consecuencia del tratamiento térmico, siendo los carotenoides más importantes en términos cuantitativos en el zumo procesado luteína y zeaxantina. En los carotenoides pro vitamínicos, β -criptoxantina y α - y β -caroteno, no se observaron pérdidas significativas.

Efecto de la luz

La acción intensa de la luz sobre los carotenos induce su ruptura con la consiguiente formación de compuestos incoloros de bajo peso molecular. Estas reacciones tienen mucha importancia en la industria alimentaria ya que los carotenos pierden, además de su función biológica de provitamina A, su color característico. Existen investigaciones en las que se estudia la relación existente entre la pérdida de pigmentos, la exposición a la luz y la presencia de ácidos grasos, encontrándose que la insaturación de los ácidos grasos protege en estas condiciones a los pigmentos. Existen estudios que demuestran que la degradación del β -caroteno debida a la iluminación con luz fluorescente sigue un modelo de primer orden, favoreciendo dicha iluminación la formación de 13,15-di-*cis*- β -caroteno. En cuanto a la α -caroteno, como ya se ha comentado con anterioridad, la reacción también sigue una cinética de primer orden, siendo la foto

isomerización mayor que en el caso del β -caroteno. El principal isómero que aparece como consecuencia de la iluminación con luz fluorescente es el 13-*cis*- α -caroteno. En cuanto al licopeno, se ha puesto de manifiesto que la iluminación de disoluciones modelo con luz fluorescente provoca la formación de 5 isómeros diferentes: di-*cis*, 5-*cis*, 9- *cis*, 13- *cis* y 15- *cis*-licopeno.

Efecto del pH

Aunque los carotenoides extraídos o no son relativamente resistente a valores de pH extremos, los ácidos y álcalis pueden provocar isomerizaciones *cis* / *trans* de ciertos dobles enlaces, reagrupamientos y desesterificaciones, lo cual debe ser tenido en cuenta a la hora de manipularlos en laboratorio con fines analíticos.

Así, por ejemplo, algunas xantofilas como fucoxantina y astaxantina, son excepcionalmente lábiles al medio alcalino, de ahí que a la hora de analizar fuentes naturales de estos carotenoides se recomienda no saponificar el extracto de pigmentos.

No obstante, volviendo a la estabilidad de los carotenoides en los alimentos, hay que tener en cuenta que los epoxycarotenoides son muy inestables en medio ácido, lo cual tiene una gran importancia debido a la acidez inherente de algunos alimentos en particular.

Efecto del almacenamiento

Por otro lado, el efecto del almacenamiento sobre los carotenoides va a depender, indudablemente, de las condiciones en las que se lleve a cabo. Se han evaluado los cambios que tienen lugar en α -caroteno, β -caroteno y luteína cuando se mantienen en la oscuridad a diferentes temperaturas (4°C, 25°C y 45°C) y cuando se almacenan a 25°C expuestos a la luz. Para ello utilizaron carotenoides en polvo liofilizados, obtenidos a partir de zanahorias. Los resultados revelaron que los niveles de las formas todas-trans de estos tres carotenoides disminuían al aumentar la temperatura de almacenamiento o el tiempo de iluminación. Los isómeros mayoritarios formados durante el almacenamiento al abrigo de la luz fueron 13-*cis*- α -caroteno, 13-*cis*- β -caroteno y 13-*cis*-luteína. La iluminación, en cambio, favorece la formación de 9-*cis*- α -caroteno, 9-*cis*- β -caroteno y 9-*cis*-luteína. (Meléndez-Martínez 2004).

11.- Conclusiones

- ♣ La vitamina A se encuentra principalmente en alimentos de origen animal sobre todo como ésteres de retinilo, las mejores fuentes son el hígado de animales, el aceite de hígado de pescado, yema de huevo, leche entera y mantequilla.
- ♣ Los β -carotenos con configuración *trans* son los mejores precursores de vitamina A, son abundantes en diversos vegetales y frutas de color amarillo y naranja entre estos se encuentran la zanahoria, mango, papaya, mamey, etc.
- ♣ La vitamina A esta constituida por retinol, retinaldehído y ácido retinoico, presentando mayor actividad biológica el retinol.
- ♣ La vitamina A es esencial para la visión, proliferación y diferenciación celular, particularmente en epitelios, crecimiento y funciones del sistema inmunológico.
- ♣ La vitamina A es fundamental para evitar la ceguera nocturna, xerofthalmia, así como proteger de infecciones respiratorias, genitourinarias y gastrointestinales.

- ♠ Los requerimientos para infantes son de 400 a 600 μg / día, adultos de 700 μg / día, mujeres lactantes 1200 a 1300 μg / día y embarazadas de 800 μg / día.

- ♠ La vitamina A y los carotenoides son muy estables durante la preparación casera de los alimentos, sin embargo no lo son al someterse a altas temperaturas de hidrogenación, exposición a la luz ultravioleta, procesos de deshidratación, adición de ácidos concentrados y al almacenamiento en tiempos prolongados.

- ♠ Las manifestaciones como: alteraciones óseas hepáticas e hipertensión endocraneana se pueden presentar al ingerir altas dosis de vitamina A, 3000 ER/ día o igual a 3000 μg retinol/ día que no son alcanzadas con una dieta normal.

- ♠ Los cuadros de intoxicación se han asociado a la ingesta de preparaciones farmacéuticas de vitamina A.

12.- Bibliografía

Alarcón-Corredor O.M, Alfonso R. ***Alteraciones clínicas y bioquímicas en ratas tratadas con dosis altas de vitamina A.*** Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 57 (3). pp: 224-230. 2007.

Alarcón-Corredor, O.M. ***La hipervitaminosis A: una enfermedad multisistemática.*** Revista de la Facultad de Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 48 (2). pp: 13-20. 2006.

Barón, M.A. Solano, L. Llovera, D. Peña, E. ***Estado de vitamina A en adolescentes embarazadas de bajo estrato socioeconómico.*** Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 53 (4). pp: 364-368. 2003.

Bourges R, Héctor. Casanueva, Ester. Jorge L. Rosado. ***Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Tomo 1.*** Editorial Médica Panamericana. México. pp: 29-37. 2005.

De Abreu, J. Borno, S. Montilla, M. Dini, E. ***Anemia y deficiencia de vitamina A en niños evaluados en un centro de atención nutricional de Caracas.*** Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 55 (3). pp: 226-234. 2005.

Enwonwu, C. Phillips, R.S. ***Increased retinol requirement in acute measles infection in children: an hypothesis on role of hypercortisolemia.*** Nutritional Research. 24. pp: 223-227. 2004.

Ferraz, I.S. Daneluzzi, J.C. Vannucchi, H. Jordão Jr, A.A, Ricco, R.G. Del Campo, L.A. Martinelli Jr, C.E. Engelberg, A.A.D. Bonilha, L.R.C.M. Flores, H. ***Detection of vitamin A deficiency in brazilian preschool children using the serum 30-day dose-response test.*** European Journal of Clinical Nutrition. 58. pp: 1373-1377. 2004.

Graham-Maar. R.C. Schall, J.I. Stettler, N. Zemel, B.S. Stallings, V.A. ***Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis.*** American Journal of Clinical Nutrition. 84 (174). pp: 174-182. 2006.

Humphrey, J.H. Liff, P.J. Marinda, E.T. Mutasa, K. Moulton, L.H. Chidawanyika, H. Ward B.J. Nathoo, K.J. Malaba, L.C. Zijenah, L.S. Zvandasara, P. Ntozini, R. Mzengeza, F. Mahomva, A.I. Ruff, A.J. Mbizvo, M.T. Zungunza, C.D. And the ZVITAMBO Study group. ***Effects of a single large dose of vitamin A, given during the postpartum period to HIV-Positive women and their infants, on child HIV infection, HIV-free survival, and mortality.*** Journal of Infectious Diseases. 193. pp: 860-871. 2006.

Lemke, S.L. Dueker, S.R. Follet, J.R. Lin, Y. Carkeet, C. Buchholz, B.A. Vogel, J.S. Clifford, A.J. ***Absorption and retinol equivalence of β -carotene in humans is influenced by dietary vitamin A intake.*** Journal of Lipid Research. 44. pp: 1591-1600. 2003.

Long, K.Z. Santos, J.I. Rosado, J.L. Lopez-Saucedo, C. Thompson-Bonilla, R. Abonce, M. DuPont, H.L. Hertzmark, E. Estrada-García, T. ***Impact of vitamin A on selected gastrointestinal pathogen infections and associated diarrheal episodes among children in Mexico City, Mexico.*** Journal of Infectious Diseases. 194. pp: 1217-1225. 2006.

Long, K.Z. Santos, J.I. Estrada García, T. Haas, M. Firestone, M. Bhagwat, J. DuPont, H.L. Hertzmark, E. Rosado, J.L. Nanthakumar, N.N. ***Vitamin A supplementation reduces the monocyte chemoattractant protein-1 intestinal immune response of mexican children.*** Journal of Nutrition. 136. pp: 2600-2605. 2006.

Loveday, S.M. Sigh, H. ***Recent advances in technologies for vitamin A protection in foods.*** Trends in Foods Science & Technology. 19. pp: 657-668. 2008.

Mataix Verdú, José. **Nutrición y alimentación humana. Tomo 1. Nutrientes y alimentos.** Editorial Ergon. Madrid, España. pp: 176-184. 2002. Meléndez-Martínez, A.J. Vicario, I.M. Heredia, F.J. **Estabilidad de los pigmentos carotenoides en los alimentos.** Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 54 (2) pp: 209-215. 2004.

Meléndez-Martínez, A.J. Vicario, I.M. Heredia, F.J. **Importancia nutricional de los pigmentos carotenoides.** Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 54. (2) pp: 149-154. 2004.

Meléndez-Martínez, A. Vicario, I.M. Heredia, F.C. **Pigmentos carotenoides: consideraciones estructurales y fisicoquímicas.** Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 57 (2). pp: 109-117. 2007.

Oficina regional de la FAO para América Latina y el Caribe. FAO/ LATINFOODS. <http://www.rlc.fao.org/es/bases/alimento>. 2002.

Páez, M. C. Díaz, N. Solano, L. Del Real, S. I. **Estado de vitamina A y su relación con antecedentes infecciosos en escolares venezolanos.** Anales Venezolanos de Nutrición. Vol. 21 (1): pp: 5-13. 2008.

Penniston, K.L. Tanumihardjo, S.A. ***Vitamin A in dietary supplements and fortified foods: Too much of a good thing?*** *Journal of The American Dietetic Association*. 103 (9) pp: 1185-1187. 2003.

Perrotta, Silverio. Nobili, Bruno. Rossi, Francesca. Criscuolo, María. Iolascon, Achille. Di Pinto, Daniela. Passaro, Irene. Cennamo, Lucia. Oliva, Adriana. Della Ragione, Fulvio. ***Infant hypervitaminosis A causes severe anemia and thrombocytopenia: evidence of a retinol-dependent bone marrow cell growth inhibition.*** *The American Society of Hematology*. 99 (6) pp: 2017 – 2022. 2002.

Sight & Color: <http://web.me.com/dtrapp/eChem.f/labB12.html>

Soekarjo, D.D. De Pee, S. Kusin, J.A. Schreurs, W.H.P. Schultink, W. Muhilal. Bloem, M.W. ***Effectiveness of weekly vitamin A (10 000 IU) and iron 860 mg) supplementation for adolescent boys and girls through schools in rural and urban East Java, Indonesia.*** *European Journal of Clinical Nutrition*. 58. pp: 927-937. 2004.

Taylor, V. Velásquez, C. Burgos, L.C. Carmona, J. Correa, A. Maestre, A. Uscátegui, R. ***Retinol, estado del hierro, malaria y parasitos intestinales: relación por medio de las citocinas TH1/TH2.*** *Colombia Médica*. Vol. 39 (3) pp: 276-286. 2008.

Tran, E. Demming-Adams, Barbara. ***Vitamins and minerals: powerful medicine or potent toxins?*** Nutrition & Food Science. 37 (1). pp: 50-60. 2007.

Torún, Benjamin. Menchú, María Teresa. Elías, Luiz G. ***Recomendaciones dietéticas diarias del INCAP.*** Publicaciones INCAP. Edición XLV. Guatemala. pp: 52. 1994.

Wolf, G. ***Discovery of Vitamin A. Introductory article.*** Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net. 2001. pp: 1-2.

Wolf, G. ***A History of vitamin A and Retinoids.*** The FASEB Journal. Vol. 10. 1996. <http://www.fasebj.org/cgi/reprint/1019/1102>. pp: 1102-1107.

Zimmermann, M.B. Biebinger, R. Rohner, F. Dib, A. Zeder, C. Hurrell, R.F. Chaouki, N. ***Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron.*** American Journal of Clinical Nutrition. 84. pp: 580-586. 2006.