

VITAMINAS Y ELEMENTOS TRAZAS

(Dra Sandra Hirsch)

Las vitaminas son compuestos orgánicos requeridos por el organismo en pequeñas cantidades y que cumplen funciones bioquímicas esenciales para el mantenimiento de la vida. Como actúan como catalizadores o componentes de sistemas enzimáticos, se requieren cantidades muy bajas de vitaminas. Su reemplazo es simple ya que los alimentos son la fuente de estos compuestos. Sin embargo, no existe ningún alimento que aporte por sí solo todas las vitaminas.

Se acostumbra a clasificar las vitaminas por sus características físicas como hidrosolubles y liposolubles. Las liposolubles son transportadas en los lípidos de los alimentos y como tales su absorción se ve afectada por los mismos factores que influyen la digestión y absorción de grasas. Estas vitaminas tienden a ser almacenadas en cantidades diversas por el organismo y por lo tanto el riesgo de precipitar una deficiencia, si no son consumidas en forma diaria, es bajo. La misma naturaleza liposoluble las hace potencialmente tóxicas ya que en caso de aporte exógeno excesivo, tienden a acumularse. Las vitaminas A, D, E, y K son aquellas liposolubles actualmente identificadas y para todas, excepto para vit K, se han establecido las recomendaciones de ingesta.

Todas las otras vitaminas se han clasificado como hidrosolubles y como tales no son almacenadas en cantidades apreciables y son excretadas por la orina. Esto hace requerir de un consumo diario de éstas para mantener los procesos bioquímicos y fisiológicos dependientes en forma normal.

A continuación revisaremos los conceptos bioquímicos y clínicos mas relevantes para cada una de las vitaminas. Los requerimientos exactos de cada una pueden ser consultados en tablas.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

a) Vitamina A:

El nombre vitamina A se usa genéricamente para una serie de derivados con la acción biológica del transretinol. Esta vitamina se encuentra en los vegetales y frutas pigmentados; fuentes animales son el hígado y productos enriquecidos de la leche. El retinol es absorbido, esterificado, transportado en quilomicrones y almacenado en el hígado. A medida que es necesitado, se hidroliza y se transporta en plasma unido a la proteína ligante de retinol.

La función mas importante de la vitamina A es en la visión donde actúa como componente de los fotopigmentos de la retina (de los cuales el mas conocido es la rodopsina). Otra acción menos conocida es aquella que tiene en crecimiento y desarrollo donde se cree que interviene en la síntesis de glicoproteínas específicas que controlan la diferenciación o que controla directamente la expresión de genes.

El efecto mas conocido de la deficiencia de vitamina A es el visual; éste ha sido denominado con el nombre genérico de xeroftalmia. Las manifestaciones clínicas de esta condición van desde la ceguera nocturna hasta la pérdida de la visión por ulceración corneal. Otras manifestaciones de deficiencia son un retardo de crecimiento y desarrollo en niños, alteraciones dérmicas con hiperkeratosis y alteraciones reproductivas. En cuanto a este último punto, se ha considerado que una de las causas de impotencia en alcohólicos es una deficiencia de vitamina A.

Recientemente, se ha asociado la deficiencia de esta vitamina a una mayor susceptibilidad a carcinogénesis. Esto ha sido demostrado en pacientes con cáncer bronquial quienes tienen niveles mas bajos de vitamina A.

El aporte de dosis grandes de esta vitamina puede llevar a signos de toxicidad; el niño pequeño y los ancianos son especialmente susceptibles a estos efectos tóxicos y se manifiestan por aumento de la presión intracraneana con vómitos, cefalea, estupor y ocasionalmente edema de papila. Los síntomas desaparecen rápidamente al discontinuar el aporte de la vitamina. En adultos mayores, la ingesta excesiva de vitamina A se asocia a un mayor riesgo de fractura de caderas, causado probablemente por un defecto en la mineralización ósea.

Vitamina D:

Esta vitamina puede ser definida tanto como una vitamina como una hormona ya que actúa a nivel intestinal induciendo la síntesis proteica (como lo hacen las hormonas esteroidales). Es importante como un regulador del metabolismo del calcio y fósforo en el organismo ya que influencia la absorción intestinal de calcio, la mineralización del hueso y la síntesis de colágeno. Vitamina D es un término colectivo utilizado en el cual se incluyen esteroides muy similares que exhiben acción de vitamina D. Para su rol en nutrición la vitamina D se identifica en dos formas: la vit.D2 sintética (ergocalciferol) y la forma natural (colecalciferol). El colecalciferol debe ser sometido a dos hidroxilaciones en el organismo para obtener el metabolito activo 1-25 dihidroxi colecalciferol.

La mayoría de los alimentos contienen cantidades pequeñas de vitamina D, y el consumo de estos alimentos modifica sólo levemente sus niveles circulantes por lo que se duda que la vía oral sea una manera fisiológica de obtener esta vitamina. Por el contrario, la vitamina D puede producirse en la piel como consecuencia de la exposición a la luz del sol y su utilización es mas eficiente que aquella ingerida por vía oral. Es por esta razón que las cantidades requeridas varían notablemente de acuerdo a la cuantía de exposición a la luz del sol.

La deficiencia de vitamina D en niños provoca raquitismo el cual, si no es tratado a tiempo, puede llevar a deformidades óseas permanentes; característicamente, estos niños tendrán niveles altos de fosfatasas alcalinas y algunas veces hipocalcemia e hipofosfemia. En adultos, la deficiencia se observa en ancianos, pacientes nefrópatas (por falta de 1 a hidroxilasa), insuficiencia hepática (deficiencia de 25 a hidroxilasa), resecciones intestinales y gastrectomías. Mas del 50% de los adultos mayores en Chile tienen niveles séricos de vitamina D bajo el límite mínimo normal. La manifestación clínica es la

osteomalacia, con la acumulación característica de hueso no calcificado en las uniones condrocostales. Las alteraciones óseas subclínicas ocurren sin alteraciones de los niveles séricos de calcio pero, cuando la enfermedad es severa, se encuentra usualmente hipocalcemia e hipofosfemia. Hay dolor óseo y debilidad muscular, especialmente en hombros, caderas y columna vertebral. La deficiencia de vitamina D también puede jugar un rol en el desarrollo de osteoporosis, sin embargo la sustitución con esta vitamina no es de utilidad en esta enfermedad. No se conocen las consecuencias de la deficiencia subclínica de vitamina D. Últimamente se ha observado una relación entre la pérdida de masa y fuerza muscular y niveles bajos de vitamina D en adultos mayores. No se sabe aún si la suplementación con esta vitamina corregirá estas alteraciones musculares.

Existen numerosos preparados orales o parenterales para sustitución con vitamina D, sin embargo generalmente las dosis por cápsula o ampolla son excesivas para uso diario. Existen también derivados hidroxilados, útiles en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

El efecto tóxico fundamental de aportes elevados de vitamina D es la hipercalcemia. Las manifestaciones clínicas son náusea, anorexia, prurito, poliuria, diarrea, dolor abdominal y deshidratación. En forma crónica se desarrolla nefrocalcinosis, calcificaciones metastásicas, litiasis e insuficiencia renal.

Vitamina E:

Ocho sustancias (cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles) componen el grupo de la vitamina E. Los alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados son una fuente de esta vitamina. Todos tienen funciones fisiológicas idénticas, pero el α -tocopherol es el más activo. Vitamina E actúa como un antioxidante para proteger otros metabolitos, como vitamina A y ácidos grasos poliinsaturados contra su oxidación. Este efecto la lleva a convertirse en una protectora de membranas celulares.

La deficiencia de esta vitamina es muy rara y se ve en condiciones tales como alimentaciones parenterales prolongadas. Las manifestaciones de deficiencia son una menor supervivencia del glóbulo rojo, un aumento de la agregación plaquetaria y alteraciones de la función de leucocitos polimorfonucleares. No se conocen efectos tóxicos de esta vitamina en humanos.

Se ha dado mucha importancia a la oxidación de lipoproteínas en la génesis de aterosclerosis. Este antecedente motivó el uso de vitamina E como antioxidante en la prevención de patología vascular. Sin embargo, no se ha demostrado un efecto clínico de la suplementación con dosis farmacológicas de vitamina E en el riesgo de desarrollar patología aterosclerótica. Mas aún, dosis de 200 mg día de la vitamina se han asociado a una mayor incidencia de infecciones respiratorias.

Vitamina K:

La vitamina K existe en la naturaleza como fitoquinonas (K1) y menaquinonas (K2) y también como menadiona sintética (K3). Está ampliamente distribuida en vegetales verdes y alimentos de origen animal; además es producida por las bacterias intestinales, las cuales pueden proveer toda la vitamina que requiere un individuo. Actúa como catalizador la carboxilación de glutamato unido a péptidos de varias proenzimas de la coagulación. Los

sujetos sanos son muy resistentes a generar deficiencias de esta vitamina y éstas ocurren en condiciones en las cuales se altere la absorción de ella. Estas condiciones son los síndromes de malabsorción, colestasias, nutrición parenteral total y uso de antibióticos de amplio espectro que alteren la flora intestinal. La vitamina E en dosis altas también puede alterar la función de vit K. Los anticoagulantes orales son antagonistas específicos de esta vitamina. También, los pacientes con insuficiencia hepática son incapaces de utilizar la vitamina para la síntesis de factores de la coagulación. La manifestación de deficiencia es un síndrome hemorrágico con prolongación del tiempo de protrombina.

La osteocalcina es otra proteína carboxilada por vitamina K. Existe una relación estrecha entre los niveles de vitamina K y osteocalcina carboxilada. Esta última proteína tiene mucha importancia en la mineralización ósea. Por lo tanto es posible que la deficiencia de vitamina K contribuya a la incidencia de osteoporosis en adultos mayores.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

A) COMPLEJO B:

Tiamina (B1):

La tiamina se encuentra principalmente en los cereales. Los vegetales verdes, pescado, frutas y leche también son buenas fuentes de esta vitamina. La tiamina actúa como coenzima en forma de tiamina pirofosfato la cual cataliza la descarboxilación oxidativa de alfa keto ácidos como piruvato, alfa ketoglutarato y ketoanalogos de aminoácidos ramificados; también cataliza la acción de transketolasa. La actividad de esta última enzima en glóbulos rojos se utiliza comúnmente para medir el estado nutricional de esta vitamina.

La deficiencia de esta vitamina se observa casi exclusivamente en pacientes alcohólicos o ancianos con muy bajas ingestas dietarias. En alcohólicos, además de una inadecuada ingesta, existe una malabsorción de tiamina. Las manifestaciones de deficiencia son las siguientes:

a) Neuropatía periférica: Esta se define como una alteración simétrica de la función motora, sensorial y refleja que afecta mas severamente los segmentos distales de la extremidades.

b) Cardiopatía Beri-Beri: Esta se caracteriza por cardiomegalia, ausencia de arritmias, aumentos de presión venosa central, aumento de la amplitud del pulso y el fenómeno clásico de insuficiencia cardíaca de débito alto. El ECG puede ser normal o mostrar alteraciones no específicas (como inversión de la onda T y bajo voltaje). La acidosis láctica es un hallazgo característico. La instalación de esta cardiopatía puede ser muy rápida y el método diagnóstico más útil es la medición de transketolasa eritrocitaria o la medición de niveles plasmáticos de tiamina. El tratamiento consiste en la administración parenteral de tiamina en dosis de 50 a 100 mg diarios. Como los efectos farmacológicos de la tiamina pueden demorarse, también deben emplearse otras medidas como diuréticos y digitálicos.

c) Encefalopatía de Wernicke: Los hechos característicos de esta encefalopatía son una

alteración de conciencia, nistagmus, oftalmoplejia y ataxia. En ausencia de alcoholismo, esta condición puede observarse después de períodos largos de ayuno en los cuales se haya empleado solo soluciones glucosadas, en pacientes con problemas gastrointestinales, después del tratamiento de quetoacidosis diabéticas y en cáncer. El tratamiento de esta encefalopatía debe considerarse una emergencia médica administrando diariamente 50 mg de tiamina endovenosa y 50 mg intramuscular junto con el aporte de otras vitaminas del complejo B. Los signos oculares son los primeros en desaparecer con el tratamiento, sin embargo no siempre se obtiene una regresión completa de las alteraciones mentales.

Riboflavina (B2)

El rol de la riboflavina en el metabolismo intermediario consiste en su conversión en dos coenzimas metabólicamente activas que son el flavin-mononucleotido (FMN) y el flavin adenin dinucleotido (FAD). Las fuentes dietarias de esta vitamina son la carne, leche y derivados lácteos. El estado nutritivo de esta vitamina puede ser medido a través de los niveles eritrocitarios de glutatión reductasa.

Diversas hormonas alteran la conversión de riboflavina en sus derivados activos. Las hormonas tiroideas aumentan la conversión y el hipotiroidismo la disminuye. La aldosterona tiene el mismo efecto, el cual es bloqueado por su antagonista, la espironolactona. Los contraceptivos orales también pueden inducir una deficiencia de riboflavina. Existen también drogas que pueden bloquear la conversión a derivados activos como la clorpromazina y derivados tricíclicos.

La deficiencia de esta vitamina puede causar malformaciones congénitas en animales de experimentación. Clínicamente, rara vez se observa una deficiencia de riboflavina aislada. Las manifestaciones de deficiencia son dermatitis seborreica, dolor y sensación de quemazón en labios, lengua y boca, fotofobia e igual sensación en los ojos. Puede observarse vascularización superficial de la cornea, queilosis, estomatitis angular, glositis, anemia y neuropatía periférica. Además, se ha observado en niños un retraso del desarrollo intelectual.

Piridoxina(B6)

Los alimentos que contienen esta vitamina son la carne y sus derivados, sin embargo se encuentra en pequeñas cantidades en la mayoría de los tejidos animales y vegetales; por esta razón, la deficiencia dietaria es rara. La forma activa del compuesto es el piridoxalfosfato, que es cofactor de enzimas que participan en la síntesis y catabolismo de todos los aminoácidos. La piridoxina es además cofactor de la cistatión beta sintetasa, que cataliza la transulfuración de homocisteína a cisteína.

Como la restricción dietaria de la vitamina rara vez lleva a deficiencia, esta condición se ve en síndromes de malabsorción o el uso de antagonistas de piridoxina. Los antagonistas más conocidos son la isoniazida, hidralazina, penicilamina y cicloserina. Las manifestaciones de deficiencia son dermatitis seborreica alrededor de los ojos, boca y nariz; queilosis, glositis, anemia microcítica y neuritis periférica. Existen una serie de síndromes de dependencia a piridoxina en los cuales hay una alteración de la unión del cofactor a la enzima. Los más conocidos son las convulsiones dependientes de piridoxina en la infancia y la anemia crónica dependiente de piridoxina. En pacientes con insuficiencia hepática también se

puede observar anemia microcítica por deficiencia de piridoxalfosfato.

Niacina:

El término niacina se utiliza como nombre genérico para una serie de derivados que tienen la acción biológica de nicotinamida. La niacina está ampliamente distribuida en alimentos de origen animal y vegetal; los cereales, legumbres y carnes son buenas fuentes de la vitamina. Ya que el triptófano puede generar niacina en el organismo, el contenido de triptófano de los alimentos también debe ser considerado; aproximadamente 60 mg de triptófano generarán 1 mg de niacina. Las coenzimas que contienen niacina son la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), coenzimas de numerosas deshidrogenasas.

El síndrome clásico de deficiencia de niacina es la pelagra, la cual se caracteriza por una dermatitis en las zonas expuestas con un collar de dermatitis característico, diarrea debida a atrofia de la mucosa intestinal y demencia caracterizada por alteraciones del sueño, depresión o ansiedad y alteraciones del pensamiento (enfermedad de las 3 D). Normalmente los pacientes con pelagra tienen deficiencias de piridoxina. Esta condición se ve casi exclusivamente en alcohólicos. Algunas alteraciones del metabolismo del triptófano como la enfermedad de Hartnup y el síndrome carcinoide pueden llevar a deficiencia de niacina.

El tratamiento de la pelagra es la administración de 100 a 500 mg de niacina al día, junto con otras vitaminas del complejo B. Otras aplicaciones terapéuticas de la niacina son como un reductor del colesterol sérico, pero cuya efectividad se consigue con dosis tan altas como 3 g/día.

Ácido Fólico:

La función del ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es la transferencia de unidades de un carbono en el metabolismo. Estas unidades se generan primariamente en el metabolismo de aminoácidos y se utilizan para interconversiones metabólicas de aminoácidos y en la síntesis de componentes púricos y pirimídicos de ácidos nucleicos que se necesitan para la división celular. Los folatos son una familia de coenzimas y actúan en asociación con sus respectivas enzimas. Los folatos se encuentran en los vegetales verdes y en las vísceras (hígado, riñón).

La deficiencia de folato se observa en síndromes de malabsorción, alcoholismo y como efecto secundario de la utilización de drogas antagonistas de folato (metotrexato, trimetoprim, triamterene y anticonvulsivantes). Los síntomas agudos de deficiencia después de la administración de antagonistas son anorexia, náuseas, diarrea, úlceras bucales y caída del pelo. La deficiencia crónica lleva a anemia macrocítica, la cual se acompaña de pocos signos neurológicos (a diferencia de lo que ocurre con la deficiencia de vit B12).

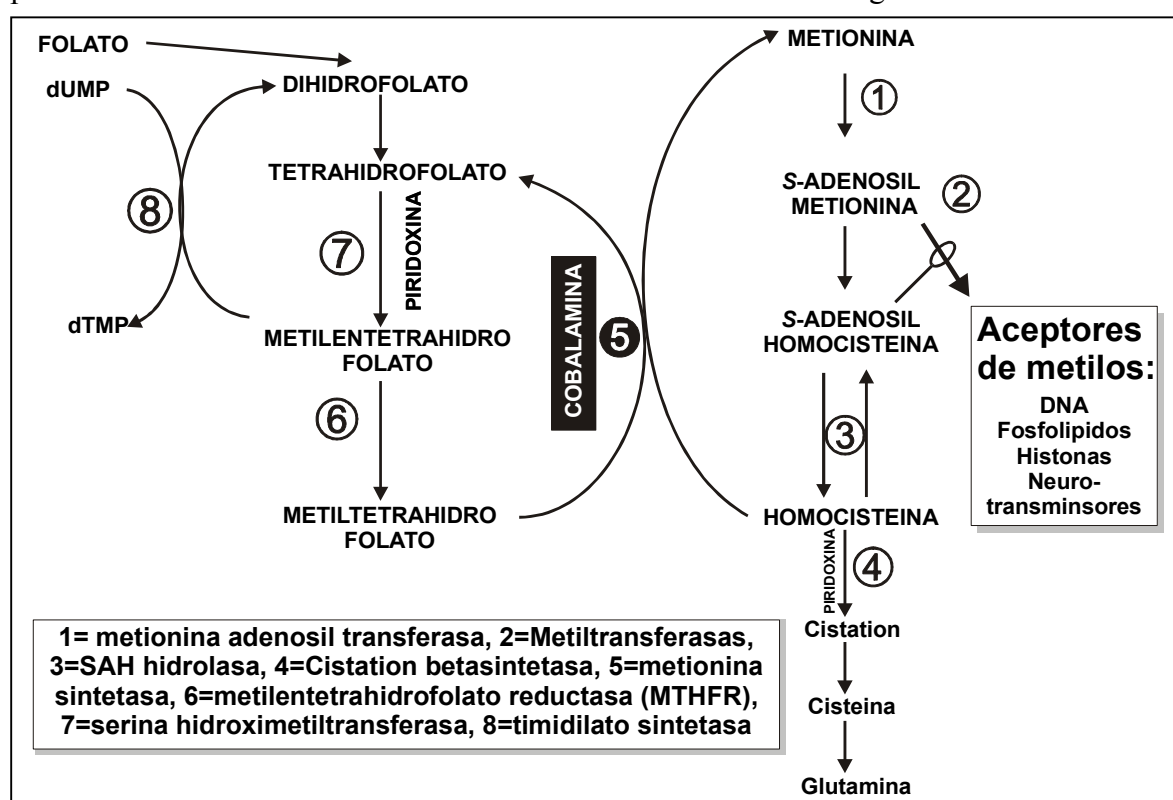
Con 200 a 300 µg/día de folato se pueden tratar la mayor parte de las deficiencias. La leucovorina se puede utilizar después de terapia con metotrexato para evitar la toxicidad de esta droga.

El ácido fólico juega un rol importante en la remetilación de homocisteína a metionina. Se ha observado que aproximadamente el 5% de los adultos normales tienen niveles

aumentados de homocisteína, los cuales descienden con aportes 1 mg de folato al día o menos. Esto tiene una importancia vital ya que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular casi tan importante como el colesterol. De esta manera será importante prevenir y evitar las deficiencia marginales de folato en la población.

Cobalamina (B12):

La cobalamina es sintetizada por bacterias y está presente en los alimentos de origen animal. Se requiere para una hematopoyesis normal. Es cofactor de la metionina sintetasa contribuyendo a la transformación de homocisteína en metionina y *s*-adenosil metionia. Por lo tanto, la acción básica de esta vitamina y del ácido fólico es la transferencia de grupos metilos. La metilación de DNA tiene un rol importante en el silenciamiento de determinados genes y evita mutaciones. La mutilación de neurotransmisores es esencial para el normal funcionamiento del sistema nervioso central. Ver figura



Su deficiencia se observa en patología gástrica (especialmente cáncer gástrico o después de gastrectomías), intestinal (especialmente aquellas que afectan al ileon distal) o pancreática y en condiciones de deficiencia de factor intrínseco. La eficiencia de absorción de vitamina B12 disminuye marcadamente en los adultos mayores. La consecuencia de esto es que el 25% de los individuos de este grupo erario tienen niveles plasmáticos reducidos de vitamina B12.

No se conocen exactamente las consecuencias biológicas de la deficiencia subclínica de vitamina B12, pero pueden tener importancia en la génesis del deterioro cognitivo del anciano y pueden aumentar el riesgo de cancer de colon. Las manifestaciones de

deficiencia clínica son una anemia macrocítica acompañada de síntomas neurológicos que incluyen neuropatía periférica y alteraciones psiquiátricas. Esta es la llamada anemia perniciosa.

El tratamiento de las deficiencias es la administración parenteral de la vitamina. Bastan 5 a 10 ug/d para un tratamiento adecuado. Normalmente se administran dosis altas mensuales o semestrales como terapia de sustitución. Las megadosis de vitamina B12 no tienen ningún efecto terapéutico además del posible efecto placebo.

Biotina:

Esta enzima participa en la actividad de una serie de carboxilasas. Su deficiencia sólo se ha observado en alimentaciones parenterales prolongadas y las manifestaciones son una dermatitis exfoliativa, alopecia, hipotonía, irritabilidad y acidosis. El tratamiento en estas condiciones ha sido la administración de 10 mg de biotina al día.

Acido Pantotenico:

Esta es una vitamina ampliamente distribuida en los alimentos y es un componente esencial de la coenzima A. Rara vez se observa deficiencia de esta vitamina y la manifestación atribuida a esta deficiencia es una sensación de quemazón en la planta del pie. Este síntoma sólo se ha observado en algunos prisioneros de guerra.

VITAMINA C (ACIDO ASCORBICO)

El ácido ascorbico está ampliamente distribuido en los alimentos y está presente en altas concentraciones en los vegetales verdes y frutas cítricas. Su función metabólica es poco conocida. Es importante para la hidroxilación de prolina y lisina y afecta la formación de colágeno. Tiene influencia en el metabolismo de tirosina, actúa en la formación de norepinefrina a partir de dopamina y en la conversión de triptofano a serotonina. Finalmente aumenta la absorción de hierro y su transferencia de transferrina a ferritina.

La manifestación de deficiencia es el escorbuto, el cual rara vez se ve en la actualidad. Este se caracteriza por debilidad, irritabilidad, gingivitis y sangramiento gingival, dolores articulares y caída de los dientes. La cesación del crecimiento óseo es un hecho predominante en el escorbuto infantil. Esta enfermedad regresa con la administración de 10 mg diarios de la vitamina.

El uso de megadosis de ácido ascorbico se ha preconizado para la prevención o tratamiento del resfrío común, sin embargo no hay información que sustente este efecto. Mas aún, el uso de estas megadosis puede tener efectos tóxicos como uricosuria, hemolisis en pacientes con defectos de membrana del glóbulo rojo, alteración de la actividad bactericida de los leucocitos y absorción excesiva de hierro dietario. De tal manera que el uso de estas altas dosis de ácido ascorbico no debe ser recomendado en la actualidad.

ELEMENTOS TRAZA

Se define como elemento traza esencial a elementos inorgánicos necesarios en pequeñas cantidades en el organismo, para la utilización de los macronutrientes. Para definirlos

como esenciales deben cumplir con una de las siguientes características:

- Estar presente en los tejidos sanos de cualquier ser vivo.
- Tener una concentración constante en las diferentes especies.
- La ausencia de uno de estos elementos debe producir alteraciones funcionales o estructurales reproducibles.
- Prevenir la anormalidad con la adición del elemento
- La anormalidad producida debe asociarse a cambios bioquímicos específicos reversibles con la sustitución del elemento.

En estudios en animales se han demostrado 15 elementos inorgánicos esenciales para el organismo. **Estos elementos son: fierro, zinc, cobre, cromo, selenio, iodo, cobalto, manganeso, níquel, molibdeno, flúor, estaño, sílice, vanadio y arsénico.**

Los elementos traza se absorben como sustancias inorgánicas y como compuestos orgánicos. En los alimentos naturales éstos se encuentran como compuestos orgánicos. Una vez absorbidos estas sustancias circulan en el organismo como complejos unidos a proteínas, los cuales no siempre están en un equilibrio libre con los depósitos. Ejemplo de esta situación es el cobre, la cantidad intercambiable es la unida a la albúmina, que corresponde a concentraciones muy bajas, en cambio, la mayor parte de este mineral circula como ceruloplasmina que no es intercambiable. Por esta y otras razones las concentraciones de elementos traza circulantes no representan la disponibilidad para cumplir con los requerimientos nutricionales.

Los depósitos tisulares de elementos traza no están disponibles en situaciones de abastecimiento deficiente debido a que son incorporados a enzimas que no se intercambian con un pool libre. En los procesos anabólicos existe un flujo neto intracelular que no puede movilizarse.

Otra característica importante de la mayoría de estos elementos es la eliminación por el tracto gastrointestinal. En consecuencia, cualquier incremento de las pérdidas digestivas puede aumentar los requerimientos y no disminuyen en caso de insuficiencia renal, a excepción del cromo.

Zinc:

Elemento ampliamente distribuido en los alimentos y en el cuerpo humano. Forma parte de alrededor de 120 enzimas (anhidrasa carbónica, carboxipeptidasa, fosfatasas alcalinas, ligasas, oxido-reductasas, transferasas, liasas, hidrolasas e isomerasas). La deficiencia de este elemento tiene efecto en el metabolismo de ácidos nucleicos, influenciando así el metabolismo de aminoácidos y proteínas. El Zinc es un constituyente de la DNA polimerasa, transcriptasa reversa, RNA polimerasa, tRNA sintetasa y del factor de elongación de cadenas proteicas. Por lo tanto, el déficit de este elemento traza puede alterar la síntesis proteica y el crecimiento. En animales de experimentación y en humanos con acrodermatitis se ha observado que esta deficiencia es teratógena. Estas observaciones sugieren que la deficiencia de zinc afecta la expresión génica.

Clinicamente se observa que el déficit de este elemento traza produce alteraciones

derivadas de la síntesis proteica como alteraciones del crecimiento, inmunidad celular, fertilidad, crecimiento del pelo, cicatrización de heridas, y niveles plasmáticos de proteínas. El zinc se distribuye en el organismo en todos los tejidos blandos, leucocitos, hueso, y dientes. En estos sitios el zinc está firmemente ligado a proteínas y durante estados de deficiencia la concentración no cambia a excepto a nivel de plasma, leche materna e hígado. Las reservas endógenas en estados de ayuno no alcanzan a cubrir las necesidades metabólicas durante el anabolismo, porque el movimiento neto de éste es hacia las células y por lo tanto, existen bajos niveles circulantes.

El zinc se absorbe en el organismo mediante receptores de superficie intestinales, posteriormente es captado por el enterocito. Este proceso es saturable y la eficiencia de absorción disminuye con altas ingestas de zinc. Desde el enterocito una parte es removido por la albúmina o alfa2 macroglobulina y transportado al hígado. El resto de este oligoelemento se une a una metalotioneina del enterocito en forma proporcional a la concentración de esta proteína en el enterocito. La unión del zinc a la metalotionina inhibe su absorción debido a que el zinc unido a esta proteína no es transferido al plasma, sino excretado al lumen intestinal. Por otra parte, un alto contenido de zinc en el organismo induce la síntesis de metalotionina para mantener el equilibrio.

Existen otros factores que pueden aumentar la absorción de zinc como, la unión a un ligando producido por el páncreas, unión intraluminal a aminoácidos que previenen la precipitación, embarazo, corticoides, endotoxinas y linfoquinas. Los fitatos, fosfato, fierro, cobre, plomo y calcio inhiben la absorción.

El zinc se excreta a través de las heces y una pequeña proporción por orina. Las pérdidas fecal es proporcional a la ingesta, a diferencia de la excreción urinaria que no lo es. En ambientes cálidos se excreta una cantidad no despreciable por el sudor. Para medir el estado nutritivo de zinc se utilizan los niveles en leucocitos (técnica muy difícil de realizar). Antiguamente se medían los niveles séricos de zinc, pero se ha observado que en estados infecciosos disminuyen, debido a un aumento de la captación hepática, mediado por linfoquinas. La medición de zinc en pelo también se utilizó, pero se observó que en deficiencias severas se cae el pelo y el remanente tiene zinc normal y en deficiencias agudas no crece pelo. Los antecedentes clínicos, tales como pérdidas gastrointestinales aumentadas, hipercatabolismo, infusión de aminoácidos endovenosos y síndrome de acrodermatitis enteropática, son de gran utilidad para el diagnóstico de deficiencia de zinc. Las recomendaciones de zinc en el adulto son de 15 mg/día, considerando que se absorbe aproximadamente un 7% (1mg/día), lo que corresponde a los requerimientos. En pacientes que reciben alimentación parenteral (sin diarrea) los requerimientos aumentan a 2.5 mg/d. Cuando existen pérdidas gastrointestinales aumentadas se debe aportar 12 mg por litro de líquido excretado.

En niños los requerimientos son de 100 ug/kg/día. Estos requerimientos aumentan en prematuros a 300-500 ug/kg/día, debido a que en el último mes de gestación se produce el traspaso de zinc de la madre al niño.

Cobre:

El cobre se encuentra distribuido en las carnes, moluscos, legumbres y cocoa. En el

organismo se distribuye ampliamente. Participa como coenzimo de varias enzimas, tales como, citocromo c oxidasa, superoxidismutasa, dopamina beta hidroxilasa, mono amino oxidasa y lisil oxidasa. El 90% del cobre plasmático se encuentra como ceruloplasmina. La deficiencia de este elemento se manifiesta principalmente por la disminución de ceruloplasmina sérica y lisil oxidasa; también se han descrito alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas asociado a un déficit de la enzima dopamina beta hidroxilasa.

La ceruloplasmina es una ferro oxidasa. El fierro liberado por los eritrocitos es captado por los macrófagos, luego liberado para unirse a la transferrina, y distribuirlo a los diferentes tejidos. La ceruplasmina oxida las formas ferrosas y facilita el transporte de fierro desde los depósitos a la transferrina. En consecuencia, la deficiencia de cobre lleva a una deficiencia de fierro.

El déficit de cobre determina además alteraciones en el metabolismo del colágeno, elastina e induce leucopenias.

El cobre se deposita principalmente en hígado, cerebro y en menor cantidad en corazón, bazo, riñón y hueso. De un total de 23 mg de cobre en el organismo, 16 mg se depositan en hígado y cerebro. En la sangre se transporta como ceruloplasmina y una pequeña cantidad unido a albúmina.

El cobre en el organismo se controla mediante la absorción y la secreción biliar. La absorción aumenta cuando existe déficit. En cambio, la inhiben los fitatos, ácido ascórbico y cadmio de la dieta. El zinc también inhibe la absorción mediante la síntesis de metalotioneina, que se une al cobre e impide su paso a la circulación.

Los requerimientos dietarios de cobre son de 2-5 mg/día (aporte normal de la dieta), de los cuales se absorbe aproximadamente el 32%. En pacientes con alimentación parenteral se debe aportar 0.3 mg/día. Se excretan 0.5-1.3 mg/día por la vía biliar el cual no se reabsorbe. Por la orina se excretan 10-60 ug/día independiente de la ingesta. La excreción por el sudor es variable, pudiendo llegar a 0.85 mg/d. Las pérdidas de cobre pueden estar aumentadas en síndromes diarreicos, sin guardar proporción con el volumen de las heces. Las hepatopatías disminuyen la excreción de cobre. En pacientes con estrés, la eliminación urinaria puede aumentar hasta 260 ug/d.

El estado nutritivo de cobre se mide en plasma. Sin embargo, la ceruloplasmina puede estar disminuida en otras circunstancias como desnutrición calórico proteica y síndrome nefrótico. Las infecciones, inflamaciones, leucemia, enfermedad de Hodgkin, los contraceptivos aumentan los niveles plasmáticos de cobre a niveles de 300 ug/dl. (valores normales 118 ug/dl).

Cromo:

Este micronutriente se encuentra en la levadura de cerveza, aceite de maíz, vegetales, y granos enteros. En animales se ha observado que la deficiencia de cromo produce intolerancia a la glucosa reversible con la suplementación. In vitro este elemento aumenta el estímulo de la insulina para la oxidación de glucosa y la lipogenesis en tejido graso. En el músculo se observa un mayor efecto de la insulina sobre glicogénesis y transporte de aminoácidos.

El cromo se distribuye en todo el organismo y su concentración disminuye con la edad.

Esta disminución de la concentración se asocia a la intolerancia a la glucosa que se observa en el adulto mayor. Estudios de doble ciego, en que se ha aportado cromo y placebo han demostrado que la intolerancia a hidratos de carbono puede revertir.

Se absorbe alrededor del 10-25% del cromo de la dieta, como compuesto orgánico. El zinc y los fitatos inhiben su absorción. Se excreta por la orina y las pérdidas aumentan cuando existe glucosuria. Un pequeño porcentaje se elimina por heces.

La nutrición de cromo se evalúa mediante prueba terapéutica en pacientes con intolerancia a la glucosa. Los niveles plasmáticos no son útiles porque varían en otras condiciones como enfermedades agudas. Los requerimientos orales de cromo no se conocen, pero en pacientes con alimentación parenteral se estiman en 20 ug/d.

Selenio:

El selenio se relaciona con la vitamina E para su acción antioxidante; muchas veces la deficiencia de uno de estos nutrientes se recupera con la administración del otro.

Este nutriente se encuentra en los pescados especialmente atún, carne, cebollas y vísceras (hígado, riñón, páncreas y corazón). En la sangre se encuentra en el plasma y en los eritrocitos. En los tejidos forma parte de la Glutatión peroxidasa (GSHpx) o de aminoácidos sulfurados.

Tanto las formas inorgánicas como orgánicas se absorben en el duodeno. La absorción es muy eficiente (75-100%). Una vez absorbido inicialmente se une a la albúmina, después de ser metabolizado por los glóbulos rojos, circula asociado a las beta lipoproteínas. Ingresa a los tejidos para formar parte de proteínas y de la GSHpx. Se excreta por las heces (50-60%), por orina (29-43%) y por aire expirado. Las pérdidas aumentan cuando existe procesos purulentos y fístulas.

Los niveles plasmáticos de selenio y la GSHpx se utilizan para evaluar el estado nutritivo de este oligoelemento. Los requerimientos estimados son de 54 ug/día en adultos sanos. Pacientes con nutrición parenteral prolongada muchas veces desarrollan deficiencia de selenio que se asocia a dolores musculares y cardiomiopatía.

Manganeso:

El rol de este elemento traza no está bien definido en el ser humano. Se ha observado que es importante en la acción de la enzima glicosil transferasa, que actúa a nivel del cartílago de crecimiento en animales. También parece ser necesario en la acción de la vitamina K. Las mitocondrias son ricas en manganeso siendo esencial para la super oxidismutasa mitocondrial. Las fuentes dietarias de este elemento son los granos enteros legumbres y algunos tipos de té. El organismo contiene 12 a 20 mg de manganeso distribuido especialmente en las mitocondrias. Se absorbe solo un 3-4% del manganeso dietario. Circula en el organismo unido a una beta globulina, se excreta por el intestino. Una dieta normal aporta 2-3 mg/d. y aún no se conocen los requerimientos.

Molibdeno:

Se distribuye en las leguminosas, vísceras y levaduras. La concentración más alta se encuentra en el hígado y riñón humano. Es un componente esencial de las enzimas xantino oxidasa, sulfidil oxidasa y aldehído oxidasa. La xantina oxidasa cataliza la conversión de

oxipurinas a ácido úrico. En ausencia del molibdeno los niveles de las oxipurinas aumentan y disminuye el ácido úrico. La sulfidil oxidasa actúa en forma similar en la conversión de sulfidrilos a sulfatos; la falta de sulfidil oxidasa se ha asociado a anormalidades neurológicas. Se ha observado que pacientes con nutrición parenteral pueden desarrollar esta de coma reversible con aporte de 300 ug de molibdeno, cuando se les infunden soluciones de aminoácidos que contienen alta concentración de sulfidrilos.

Se absorbe como molibdato hexavalente. Se excreta por la orina; los sulfatos de la dieta y la producción endógena aumentan la eliminación urinaria. Las dietas ricas en molibdeno aumentan la excreción de cobre por orina. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen mayores pérdidas de este micronutriente (600 ug/día) por las heces.

Los requerimientos no se han establecido. Estudios preliminares sugieren que individuos sanos mantienen el equilibrio con un aporte de 48-96 ug/día. En pacientes con pérdidas anormales se sugiere un aporte de 300 ug/día.

El resto de los elementos traza como flúor, estaño, arsénico, sílice, vanadio, cadmio y mercurio no se ha demostrado que tengan importancia en la dieta del ser humano. Algunos de ellos como el flúor, mercurio aluminio y cadmio son tóxicos si se ingieren en grandes concentraciones.

USO TERAPÉUTICO DE VITAMINAS Y MINERALES

El uso terapéutico de vitaminas en adultos se justifica en dos situaciones distintas. La primera son aquellas condiciones clínicas que se pueden asociar a déficit de una o mas vitaminas y la segunda son ciertas acciones de las vitaminas que pueden ser beneficiosas, aun en la ausencia de déficit. Revisaremos a continuación estas situaciones:

I Déficit de vitaminas:

1) **Alcoholismo:** Los alcohólicos generalmente desarrollan déficit de vitaminas hidrosolubles. Las causas de este déficit son las distorsiones en la ingesta alimentaria que ocurre en estos individuos y alteraciones específicas de la absorción (ej. tiamina) o activación de las vitaminas (piridoxina). En esta condición clínica es frecuente observar polineuropatía periférica por deficiencia de complejo B. Con menos frecuencia se pueden observar otros cuadros que deben tenerse presente:

- a) **Encefalopatía de Wernicke:** Causada primordialmente por déficit de tiamina, es un cuadro caracterizado por confusión, ataxia, oftalmoplejia y nistagmus. El cuadro clínico completo de la encefalopatía de Wernicke rara vez se ve en clínica y el diagnóstico se hace en anatomía patológica en la mayoría de los casos. Tal es la magnitud del problema, que todo alcohólico en tratamiento debería recibir tiamina durante las primeras etapas de la abstinencia.
- b) **Pelagra:** Cuadro caracterizado por dermatitis, diarrea y demencia. Las lesiones dérmicas en zonas expuestas al sol deben hacer sospechar una pelagra. Dado que es muy raro observar pelagra en otras condiciones clínicas que no sean alcoholismo, en todo paciente la tenga, debe descartarse por todos los medios posibles un

alcoholismo oculto.

- c) **Xeroftalmia:** Este es el nombre genérico que se da a las alteraciones visuales propias del déficit de vitamina A. La primera manifestación clínica de la xeroftalmia es la ceguera nocturna, la que se observa con extraordinaria frecuencia en alcohólicos. La deficiencia de vitamina A también se asocia a problemas gonadales.

2) Ancianos: Este grupo etario es especialmente susceptible a las deficiencias e intoxicaciones vitamínicas, debido a alteraciones en la ingesta de nutrientes por problemas sociales, cambios en la sensación de gusto y alteraciones en requerimientos específicos.

Los requerimientos de vitamina A están disminuidos y probablemente, los márgenes de seguridad para su ingesta sean menores que en personas jóvenes. En cambio los requerimientos de vitamina D probablemente sean mayores que lo recomendado actualmente, si se quiere conservar una adecuada mineralización ósea. Las recomendaciones de vitaminas del complejo B no han cambiado, sin embargo una proporción importante de ancianos tiene niveles circulantes bajos de estas vitaminas, probablemente por baja ingesta. Destaca la importancia de la tiamina en funciones cognitivas y vitamina B 12 cuya deficiencia tiene efectos devastadores en el sistema nervioso central.

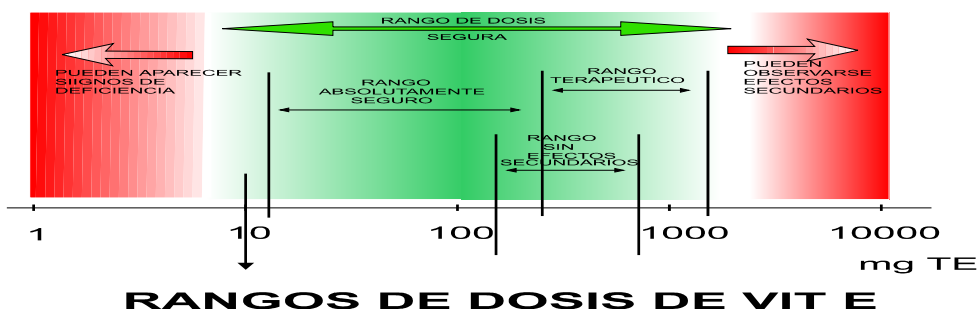
Algunas experiencias clínicas recientes han mostrado que la suplementación con vitaminas en ancianos puede mejorar la capacidad inmunitaria y disminuir la incidencia de infecciones en ellos. Estos trabajos deben tenerse en cuenta al decidir la conveniencia de un plan de suplementación nutricional en este grupo etario.

3) Algunas enfermedades específicas:

- a) **Enfermedades hepáticas:** Las enfermedades hepáticas, especialmente las de naturaleza colestásica crónica como la cirrosis biliar primaria se pueden asociar a déficit de vitamina D y su consecuencia clínica, la osteomalacia. En estos enfermos, la presencia de dolor óseo debe hacer sospechar esta deficiencia.

En estos enfermos también se puede observar un tipo de anemia llamada sideroblástica, causada por deficiencia de piridoxalfosfato la que, por ser microcítica, lleva muchas veces a la indicación errónea de hierro terapéutico. Es importante documentar que la ferremia está baja antes de indicar hierro a pacientes con daño hepático.

- b) **Enfermedades renales:** Existe evidencia que los enfermos urémicos desarrollan deficiencia de vitaminas hidrosolubles, debido a una baja ingesta, por intolerancia digestiva y restricción dietaria, como también por las pérdidas que ocurren en los procedimientos de diálisis. Se han descrito deficiencias de vitamina B6, piridoxina y ácido fólico.



El caso de las vitaminas liposolubles es diferente; la vitamina A está elevada junto a un aumento de la proteína ligadora de retinol (que normalmente es catabolizada por el riñón). Es común observar signos de intoxicación por vitamina A como, xerosis, pleuritis y pigmentación en pacientes urémicos. La vitamina A también puede aumentar la secreción de PTH. Las alteraciones de la vitamina D propias de esta enfermedad son ampliamente conocidas. No existen evidencias que los requerimientos de vitaminas E y K cambien.

II Acciones de las vitaminas que pueden tener utilidad clínica:

a) Acción antioxidante:

Ciertas vitaminas especialmente el tocoferol o vitamina E tienen una importante acción antioxidante. Dado que la peroxidación se ha relacionado con numerosas enfermedades, se han intentado ensayos terapéuticos con vitamina E en las siguientes condiciones:

- a) **Enfermedades cardiovasculares:** La modificación oxidativa de las LDL en el microambiente endotelial tiene importancia en la génesis de la placa ateromatosa. Por esta razón se ha intentado el uso de antioxidantes en la prevención primaria de enfermedades ateroscleróticas. El estudio CHAOS, ha mostrado que la suplementación con vitamina E reduce la mortalidad cardiovascular.
- d) **Cáncer:** La peroxidación se ha implicado en la carcinogénesis por lo que se han realizado estudios de prevención de cáncer con vitamina E. Lamentablemente, el estudio mas grande, efectuado en fumadores, demostró un ligero aumento en la incidencia de cáncer pulmonar en quienes recibían vitamina E, por lo que actualmente se debe ser cauteloso en el uso de vitamina E para estos fines.
- c) **Daño hepático alcohólico:** Esta es otra condición en que la peroxidación interviene en su patogénesis. Lamentablemente, ningún estudio ha demostrado que la vitamina E prevenga o atenúe el daño hepático alcohólico.

b) Reducción de niveles de homocisteína:

Se ha demostrado que niveles moderadamente elevados de este aminoácido son un factor de riesgo cardiovascular y que estos niveles tienen una correlación negativa con los niveles de folato sérico. Esto se debe a que el folato interviene en la remetilación de homocisteína a metionina, uno de los mecanismos para detoxificar este aminoácido. Dadas las distorsiones

propias de la dieta occidental, se está observando que un porcentaje importante de la población tiene niveles marginalmente disminuidos de folato, lo que lleva a hiperhomocisteinemia en sujetos heterocigotos para la deficiencia de tetrahidrofolato reductasa.

La homocisteína produce un daño endotelial directo, contribuyendo a la génesis de aterosclerosis. Su reducción mediante el aporte de cantidades mínimas de folato corregiría este factor de riesgo cardiovascular.

MINERALES:

Salvo condiciones patológicas muy específicas o alimentación parenteral, son escasas las situaciones clínicas en las cuales el aporte de minerales tenga algún beneficio.

- a) **Zinc:** La deficiencia de zinc es frecuente en alcohólicos y en individuos con pérdidas intestinales aumentadas. Si bien es infrecuente observar el cuadro clínico completo de la deficiencia de zinc, ésta se ha asociado a alteraciones de la inmunidad celular.
- b) **Calcio:** Se ha recomendado su uso para prevenir osteoporosis en mujeres postmenopausicas. La recomendación actual es que las mujeres deberían tener un aporte de 1 g de calcio al día, lo que es difícil de cubrir con una dieta. Sin embargo, el beneficio del aporte farmacológico de calcio sobre la mineralización ósea es marginal.
- c) **Cromio:** El cromio facilitaría la acción de insulina y en algunas comunidades escandinavas, se ha observado resistencia a insulina asociada a niveles reducidos de cromio. No hay evidencias de tal alteración en chilenos.
- d) **Cobre:** En niños alimentados con leche de vaca, es posible observar deficiencia de cobre que lleva a una anemia microcítica que no responde a hierro. Sin embargo en adultos, la deficiencia de cobre sólo se observa en alimentaciones parenterales que no aporten este mineral.