

Capítulo 8

BIOQUÍMICA CLÍNICA DE LAS VITAMINAS



No existe una definición totalmente satisfactoria de las vitaminas. La definición de sustancias orgánicas presentes en cantidades muy pequeñas en los alimentos y esenciales para el metabolismo, cuya deficiencia provoca enfermedades, puede no ser específica, pues se puede aplicar a otros compuestos. Las vitaminas son un grupo de compuestos orgánicos que no se ajustan a la clasificación de macronutrientes. No están químicamente relacionadas entre sí y se las encuentra distribuidas en los reinos vegetal y animal. Aunque necesarias en pequeñísimas cantidades en la alimentación, las vitaminas son consideradas esenciales, o sea que el organismo no las sintetiza o lo hace solo en bajas cantidades, siendo necesario su consumo en la alimentación. Algunas vitaminas pueden ser sintetizadas por el organismo, como es el caso de la niacina (a partir de triptofano), ácido ascórbico (a partir de glucosa, excepto en primates) y vitamina D (a partir de colesterol). Así, estos compuestos en algunas especies y condiciones fisiológicas pueden no reunir, en rigor, la definición clásica de vitamina. En el **Cuadro 8.1**, al final de este capítulo, se presentan los principales hitos históricos en el estudio de las vitaminas hasta el siglo XX.

8.1 Clasificación de las vitaminas

Las vitaminas se clasifican, con relación a su solubilidad, en liposolubles e hidrosolubles. Once vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, cianocobalamina, colina, ácido ascórbico y carnitina) son clasificadas como hidrosolubles, mientras que cuatro (A, D, E y K) son liposolubles. Las vitaminas hidrosolubles constituyen un grupo de compuestos estructural y funcionalmente independientes que comparten la característica de ser esenciales para el metabolismo animal, participando como coenzimas. De manera general (salvo la cianocobalamina), no son almacenadas en cantidades significativas en el organismo, siendo el exceso rápidamente excretado vía urinaria, lo que

lleva muchas veces a la necesidad de un suplemento diario de estas vitaminas. Las vitaminas liposolubles son compuestos constituidos por unidades de isopreno y desempeñan papeles fundamentales en el metabolismo o en la fisiología de los animales. Se encuentran en la fase lipídica en los alimentos y su absorción intestinal está regulada por los mismos mecanismos de absorción de lípidos. Excepto por la vitamina K, las vitaminas liposolubles pueden ser almacenadas sobre todo en el hígado. La vitamina A suministra el pigmento fotosensible de los ojos en los vertebrados, es un regulador de expresión génica durante el crecimiento de las células epiteliales; la vitamina D es precursora de una hormona que regula el metabolismo del calcio; la vitamina E funciona en la protección de los lípidos de membrana contra el daño oxidativo, y la vitamina K es primordial en el proceso de coagulación sanguínea. Estas vitaminas se pueden acumular y, ocasionalmente, en casos de exceso, pueden causar trastornos. En la **Tabla 8.1** se citan las principales vitaminas, sus funciones esenciales y las fuentes alimentarias.

8.2 Vitaminas liposolubles

Vitamina A (retinol)

La estructura química de la vitamina A (retinoides y carotenoides) fue determinada a mediados del siglo XX y enseguida estudios sobre su función biológica y la síntesis comercial de ella fueron rápidamente desarrollados. El término retinoide se refiere a la clase de compuestos que incluye retinol y sus derivados químicos, con cuatro unidades de isoprenoides. La vitamina A engloba un grupo de carbohidratos insaturados, incluyendo retinol y compuestos relacionados, así como algunos carotenoides.

La vitamina A como tal no está presente en las plantas, aunque estas contienen sus precursores, los carotenoides, los cuales pueden ser convertidos en vitamina mediante reacción enzimática en el

Tabla 8.1 Principales vitaminas y sus funciones

Vitamina	Función
Ácido ascórbico	Antioxidante, síntesis de colágeno, protección de membranas.
Ácido pantoténico	Transporte y transferencia de grupos acilo (formación de coenzima A).
Biotina	Carboxilación, desaminación.
Carnitina	Transporte de ácidos grasos en la célula (intramitocondrial).
Cianocobalamina	Coenzima de enzimas mutasas, hematopoyesis, transferencia de grupos metilo.
Colina	Transporte de lípidos, factor lipotrópico, neurotransmisión, síntesis de metionina y creatina.
Folacina	Transferencia de unidades de carbono, síntesis de purinas y pirimidinas, hematopoyesis.
Niacina	Cofactor enzimático de reacciones de óxido-reducción (coenzimas NAD, NADP), poliadenilación.
Piridoxina	Transaminación, descarboxilación, síntesis del grupo hemo.
Riboflavina	Cofactor enzimático de reacciones de óxido-reducción (coenzimas FAD, FMN).
Tiamina	Metabolismo de glúcidos, descarboxilación del piruvato, transmisión nerviosa.
Vitamina A	Visión, transcripción génica, manutención de los epitelios, desarrollo óseo.
Vitamina D	Manutención de la calcemia (absorción intestinal de calcio y fósforo).
Vitamina E	Antioxidante.
Vitamina K	Coagulación sanguínea, formación de osteocalcina.

intestino de los animales. Los carotenoides contribuyen significativamente a la actividad de la vitamina A en alimentos tanto de origen animal como vegetal. Frutas, plantas y vegetales amarillos y verde-oscuros son buenas fuentes dietéticas de carotenos. De los seiscientos carotenoides conocidos, cerca de cincuenta presentan alguna actividad de provitamina A. Alimentos de origen vegetal contienen β -caroteno, que puede ser clivado oxidativamente en el intestino, en dos moléculas de retinal. Entre todos los carotenoides, el β -caroteno es el que presenta mayor actividad provitamínica A. La primera etapa metabólica de la conversión de caroteno en vitamina A ocurre por acción de la enzima β -caroteno-15,15'-dioxigenasa. Los gatos no poseen la enzima clivante y, por tanto, no pueden usar carotenos como fuente de vitamina A (**Figura 8.1**).

El potencial de provitamina A en plantas se preserva mejor cuando los pastos son conservados en forma de heno, aunque hay disminución cuando el almacenaje se realiza en ausencia de oxígeno. Granos, con algunas excepciones (ejemplo maíz amarillo), son menores fuentes de provitamina A. Entre los granos de leguminosas el garbanzo tiene la mejor fuente carotenoides. La fuente más rica de carotenos es el

aceite de palma roja. Fuentes ricas de vitamina A están en los aceites de pescado. Si bien hay la posibilidad de producirse dos moléculas de vitamina A por cada molécula de β -caroteno, la ineficiencia de ese proceso contribuye para que el β -caroteno exhiba apenas 50% de actividad de la vitamina A.

La actividad de la vitamina A en tejidos animales se encuentra sobre todo en la forma de retinol, retinal y, en menor cantidad, ácido retinoico. El retinol es un alcohol primario que contiene un anillo β -ionona con cadena lateral insaturada, y se encuentra en tejidos animales como éster retinilo con ácidos grasos de cadena larga. El retinal es el aldehído derivado de la oxidación del retinol. El retinal y el retinol pueden ser fácilmente interconvertidos. El ácido retinoico es el derivado ácido de la oxidación del retinal. Este ácido no puede ser reducido en el organismo y, así, no puede originar retinal ni retinol. La mayor concentración de vitamina A en los animales es en el hígado, principal órgano almacenador (90% del total), donde el retinol y sus ésteres son las principales formas presentes.

En la mayoría de los animales la absorción de vitamina A varía de 70% a 90%, mientras que la eficiencia en absorción de carotenoides adicionados a

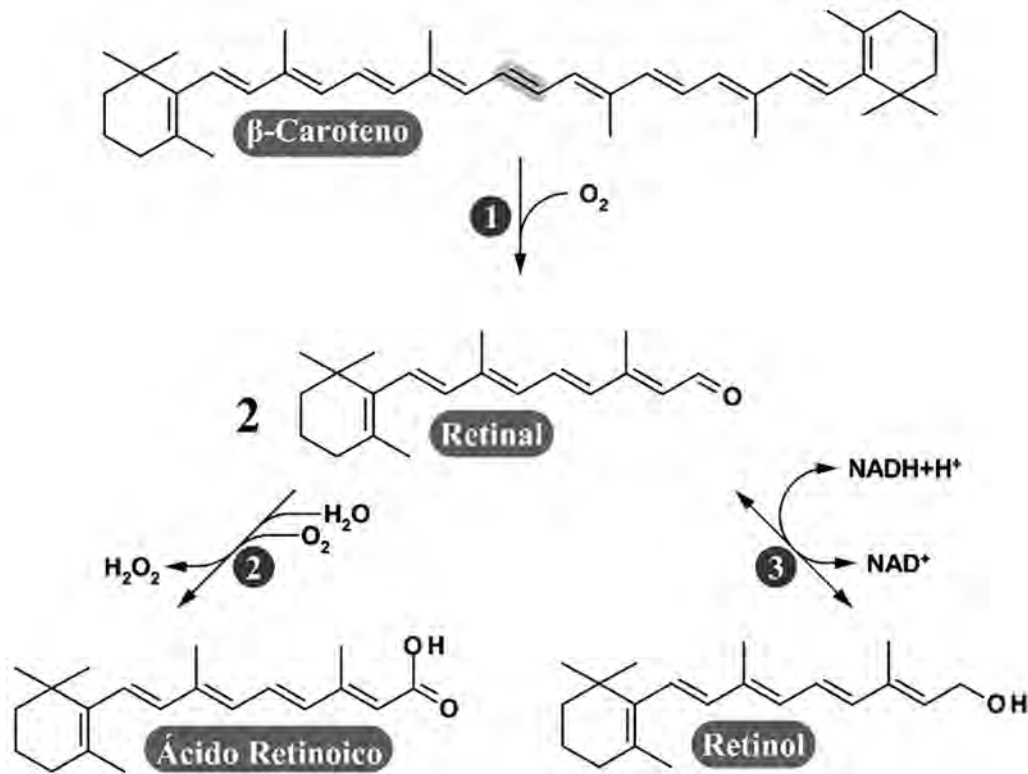


Figura 8.1 El β-caroteno como precursor de la vitamina A

El doble enlace de la cadena carbonada del β-caroteno que se oxida para la formación de retinal está resaltado en fondo gris. Todas las moléculas representadas se encuentran en la forma *trans*. Las enzimas participantes son: [1] β-caroteno-15,15'-dioxigenasa, [2] retinal oxidasa y [3] retinol oxidorreductasa. La reacción [2] también puede ser catalizada por la enzima retinal deshidrogenasa, en la cual el O_2 y el H_2O_2 de la reacción son sustituidos por NAD^+ y $NADH + H^+$ respectivamente. La reacción [3] también puede ser catalizada por oxidorreductasas que utilizan $NADP^+$ y $NADPH + H^+$.

la dieta es de 40% a 60%, dependiendo del carotenoide. Las especies que absorben carotenos (bovinos, equinos, aves, humanos) pueden presentar tejido adiposo amarillo, ya que los carotenos se almacenan en el hígado y la grasa. Las especies que clivan totalmente los carotenos en el intestino (ovinos, caprinos, cerdos, caninos) poseen grasa blanca. Las vacas de raza Holstein tienen más eficiencia para clivar carotenos en el intestino, generan grasa y leche de color blanco, mientras que las razas Jersey y Guernsey absorben más carotenos y poseen leche y tejido adiposo de color amarillento.

En los animales la vitamina A está presente, en gran cantidad, como ésteres lipídicos en el hígado y el riñón, aunque también se encuentra en la grasa de la leche y en la yema del huevo. En el plasma la vitamina A es transportada desde su sitio de almacenamiento

en el hígado hasta los tejidos en su forma alcohol (retinol) ligada a una proteína transportadora de retinol (RBP). Cuando hay deficiencia de vitamina A ocurre bloqueo de la secreción de RBP hepática y los niveles plasmáticos de esta proteína disminuyen. Los requerimientos de vitamina A en la dieta están en torno de 3.000 UI/kg (materia seca). Caprinos y felinos tienen requerimientos mayores (cerca de 5.000 U/kg). Los requerimientos aumentan en animales expuestos a condiciones estresantes y a enfermedades.

Funciones de la vitamina A

La vitamina A es esencial para la visión y la reproducción, crecimiento y manutención de los tejidos epiteliales. El ácido retinoico, derivado de la oxidación del retinol de la dieta, es intermediario en la mayoría de las acciones de los retinoides, excepto para la visión,



que depende del retinal (derivado aldehído del retinol). La deficiencia de ácido retinoico causa defectos en la reproducción y diferenciación de los epitelios. Las acciones del ácido retinoico sobre la regulación de la transcripción de muchos genes han llevado a considerar este compuesto como una hormona.

La función fisiológica de la vitamina A sobre la visión es la más entendida desde el punto de vista bioquímico. En el ciclo visual o ciclo del retinol (**Figura 8.2**) la vitamina A es componente de los pigmentos de las células conos y bastones de la retina. La rodopsina, el pigmento visual de los bastones en la retina, se origina del 11-*cis*-retinal unido específicamente a la proteína opsina. Cuando la rodopsina se expone a la luz ocurre una serie de isomerizaciones fotoquímicas, las cuales resultan en decoloración del pigmento visual y liberación de *trans*-retinal y opsina. La energía de este proceso origina un impulso nervioso que es transmitido por el nervio óptico al encéfalo y provoca el efecto de la visión. La deficiencia de vitamina A causa ceguera nocturna (nictalopía), típico signo clínico en animales. La regeneración de la rodopsina necesita la isomerización del *trans*-retinal, formando nuevamente el 11-*cis*-retinal. El *trans*-retinal, después de ser liberado de la rodopsina, es isomerizado a 11-*cis*-retinal, que se combina espontáneamente con la opsina para formar la rodopsina, completando el ciclo.

La vitamina A es necesaria para la manutención de los epitelios, de forma que su deficiencia causa fallas de queratinización y funcionalidad, principalmente en las células epiteliales de los tractos gastrointestinal, respiratorio y urogenital, además del ojo. La posible relación de la vitamina A con la manutención de los epitelios puede estar en el papel de esta vitamina en la formación de glucosamina, compuesto que hace parte de los mucopolisacáridos, componentes del moco epitelial.

La vitamina A también desempeña un papel en el desarrollo normal de los huesos, a través de la actividad ejercida sobre los osteoclastos del epitelio de los cartílagos. En deficiencia de vitamina A la actividad osteoclástica se reduce y puede causar crecimiento desorganizado de los huesos e inflamación de las articulaciones. En la reproducción, la vitamina A cumple una importante función para la manutención del epitelio germinativo y en los túbulos seminíferos

de los machos y en la sobrevivencia embrionaria. En algunas especies la deficiencia de vitamina A puede causar retención de placenta. En las vacas la vitamina A y los carotenos ejercen importante función de protección contra numerosas infecciones, incluyendo mastitis.

Deficiencia de vitamina A

La deficiencia de vitamina A lleva al menos a cuatro tipos de lesiones: disminución de visión por falla en la formación de rodopsina, defectos en el crecimiento óseo, fallas en la reproducción (espermatogénesis disminuida, muerte embrionaria o fetal) y defectos en el crecimiento y diferenciación de los tejidos epiteliales (resulta en queratinización). La deficiencia prolongada de vitamina A lleva a disminución de la visión, principalmente en la noche (nictalopía) por bloqueo del ciclo del retinol y ausencia de rodopsina. La deficiencia grave ocasiona xerofthalmia, un resecamiento patológico de la conjuntiva y la córnea, que si no es tratada produce ulceración de la córnea y finalmente ceguera debido a la formación de tejido de cicatrización opaco, cuadro que puede ser observado en bovinos y cerdos, en los cuales la carencia de vitamina A puede causar también queratinización epitelial. En la dermis la falta de vitamina A deviene en una sobrecapa escamosa que lleva a pérdida de funcionalidad de la célula epitelial. En los pulmones la deficiencia de vitamina A puede disminuir la secreción mucosa, lo que facilita el establecimiento de infecciones. En el intestino la queratinización induce la pérdida de función prematura de los enterocitos y síndrome de mala absorción, causando diarrea. Además, la carencia de vitamina A disminuye la tasa de crecimiento y el desarrollo óseo en animales jóvenes. Cantidad adecuada de vitamina A en la dieta garantiza la normal resistencia a estrés e infecciones; no obstante, un consumo más allá de las necesidades de esta vitamina no garantiza mayor resistencia en la prevención de infecciones. Otros signos clínicos observados en la deficiencia de vitamina A incluyen pérdida de apetito y de peso, descarga nasal, conjuntivitis, lagrimeo, fertilidad reducida, aborto y aparencia emaciada, entre otros. Asimismo, la deficiencia de vitamina A puede resultar indirectamente en deficiencia de cinc, ya que este mineral es necesario para la síntesis de la proteína transportadora de retinol (RBP). La disminución de RBP tiene como consecuencia la deficiencia de vitamina A.



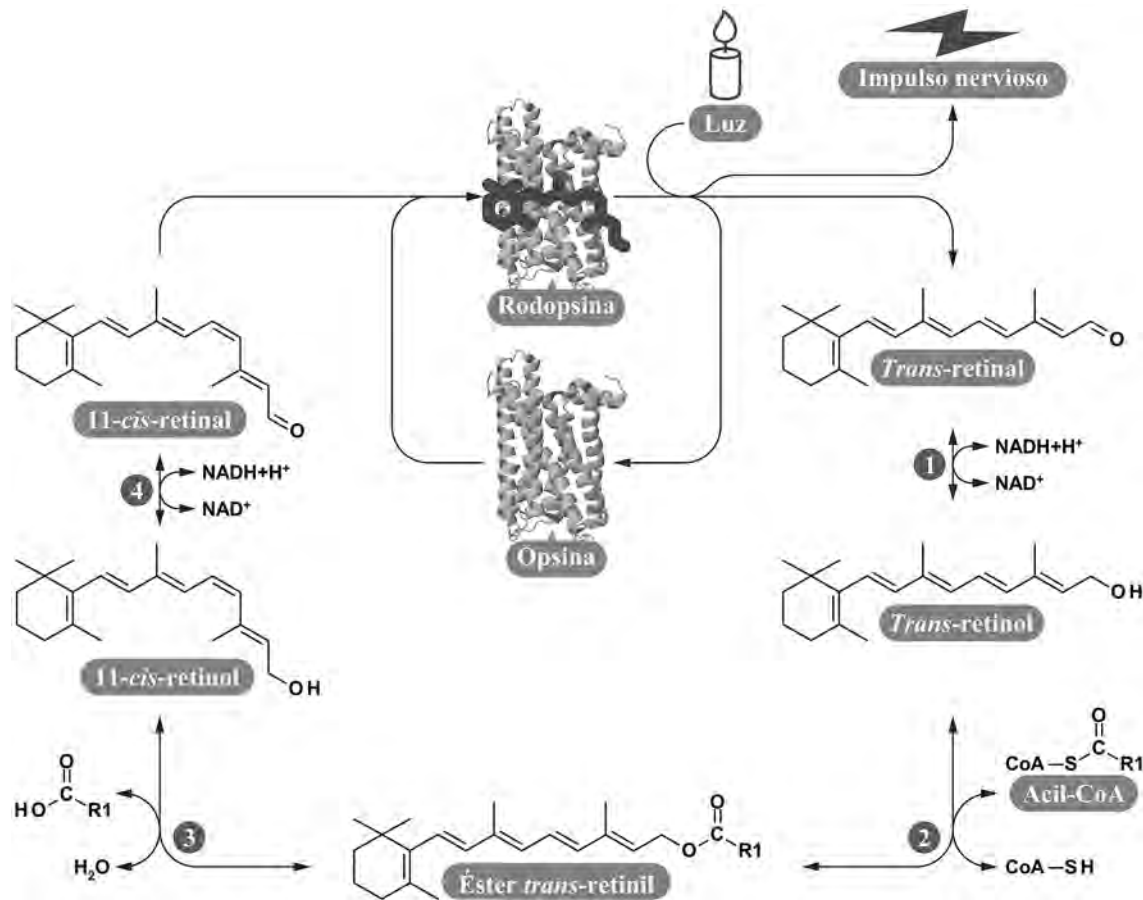


Figura 8.2 La vitamina A y la bioquímica de la visión en mamíferos

La fototransducción visual es un proceso por el cual la luz (fotón) se convierte en señal eléctrica en las células fotosensibles de la retina. Este proceso es mediado por opsinas, que son receptores acoplados a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*), que contienen el cromóforo 11-*cis*-retinal. Este cromóforo está covalentemente unido a la opsina, formando la rodopsina. Cuando es incidido por un fotón, el 11-*cis*-retinal sufre fotoisomerización para formar *trans*-retinal, alterando la conformación de la rodopsina y del complejo GPCR, lo que lleva a cascadas de transducción en la señal de la célula fotorreceptora. Después de la isomerización y liberación de la proteína opsina, el *trans*-retinal se reduce a *trans*-retinol. En seguida es esterificado y luego convertido en 11-*cis*-retinol. Finalmente, es oxidado en 11-*cis*-retinal, cerrando el ciclo, para nuevamente ser conjugado en una opsina y formar un nuevo pigmento visual funcional (rodopsina). R1 corresponde a la cadena carbonada de un ácido graso. Las enzimas participantes son: [1] *trans*-retinol deshidrogenasa, [2] *trans*-retinol aciltransferasa, [3] éster *trans*-retinil acil-hidrolasa y [4] 11-*cis*-retinol deshidrogenasa.

Toxicidad de la vitamina A

La vitamina A puede ser un problema, tanto por deficiencia como por exceso. Los rumiantes son más tolerantes a altas dosis de vitamina A debido a la degradación de esta vitamina en el rumen. Los principales signos de la hipervitaminosis A incluyen malformaciones óseas, fracturas espontáneas, hemorragia interna, pérdida de apetito y peso, engrosamiento de la piel, incremento del tiempo de coagulación, anemia y conjuntivitis. La toxicidad de la vitamina A puede ser clasificada en tres categorías: aguda, crónica y teratogénica. Cuando una única

dosis de vitamina A (mayor de 100 mg) es inyectada en animales de 20 a 50 kg de peso, aparecen signos como náusea, vómito, aumento de presión del fluido espinal y fragilidad muscular. La toxicidad crónica puede ser inducida por dosis diez veces superiores a lo recomendado; esa dosis puede llevar a alopecia, ataxia, dolores óseos y musculares, y prurito. Aunque los gatos tengan alta tolerancia a dosis excesivas de vitamina A, ocurre hipervitaminosis A en animales que posean dieta basada en hígado. Gatos afectados presentan deformación en el esqueleto, particularmente exostosis de vértebras cervicales. La vitamina A es también un poderoso teratogénico. Una dosis excesiva



única (100 mg), durante la gestación, para animales que pesen entre 20 y 50 kg, puede ocasionar malformación fetal. En el caso de humanos, la hipervitaminosis A está relacionada con el abuso de las suplementaciones y las automedicaciones. Al contrario de los retinoides, los carotenoides por lo general no son tóxicos y muchos animales los ingieren sin efectos deletéreos. La eficiencia de la conversión de caroteno en vitamina A disminuye cuando hay aumento de la vitamina, lo cual se considera un mecanismo de control homeostático que protege del exceso de caroteno.

Vitamina D (1,25-dihidroxi-colecalciferol)

La observación de que la irradiación de alimentos (leche, mantequilla) resultaba en la producción de un factor antirraquitismo, llevó a identificar la vitamina D₂ a partir de la provitamina ergosterol y la vitamina D₃ a partir de la provitamina 7-dehidrocolesterol. La actividad de la vitamina D está asociada a varios esteroides, incluyendo el colecalciferol, de fuentes animales, y el ergocalciferol, una forma exclusivamente sintética de vitamina D, que se forma por irradiación del fitoesterol (esterol vegetal) con luz ultravioleta, comúnmente adicionada a la leche y la mantequilla como suplemento alimentario para humanos. El ergocalciferol y el colecalciferol son fuentes de vitamina D preformada y difieren por la presencia de un enlace doble adicional y un grupo metilo en el esteroil vegetal (Figura 8.3).

En la década de 1960 comenzó una nueva escala en el estudio de la vitamina D, cuando se reconoció que ella es el precursor de la hormona esteroide 1,25-dihidroxi-colecalciferol (1,25-DHCC) y a inicios de los años 1970 se determinó que el 1,25-DHCC era producido en el riñón. A partir de entonces la vitamina D y sus derivados adquirieron la categoría de hormonas. El colecalciferol es formado en la piel mediante la exposición a la luz solar. Ese proceso está constituido de varias etapas, las cuales envuelven la modificación fotoquímica del 7-dehidrocolesterol seguida por isomerización no enzimática. Por ese motivo, en la síntesis *in vivo* las exigencias de vitamina D en la dieta dependen de la exposición a la luz solar. A pesar de que la mayoría de las especies animales poseen abundante 7-dehidrocolesterol en la piel, gatos, perros y otros carnívoros contienen apenas pequeñas cantidades de este compuesto, lo que no permite

una adecuada síntesis de vitamina D, haciendo que dependan casi exclusivamente de la dieta.

El ergocalciferol y el colecalciferol no son biológicamente activos y deben ser convertidos *in vivo* en la forma activa de la vitamina D por reacciones secuenciales de hidroxilación (Figura 6.2). La primera reacción ocurre en la posición 25, siendo catalizada por una hidroxilasa específica en el hígado. El producto de la reacción, el 25-HCC, es la forma predominante de vitamina D en el plasma y la principal forma de almacenamiento de la vitamina. Esa forma es posteriormente hidroxilada en la posición 1 por la enzima 25-hidroxi-colecalciferol-1 α -hidroxilasa específica, encontrada sobre todo en el riñón, resultando en la formación de 1,25-DHCC (vitamina D₃ activa o calcitriol). Esa hidroxilasa, así como la 25-hidroxilasa en el hígado, utiliza citocromo p450, oxígeno molecular y NADPH. El 1,25-DHCC es el metabolito más potente de la vitamina D y está involucrado en la regulación de la absorción y el metabolismo del calcio. Su formación es regulada por los niveles plasmáticos de fósforo y calcio. En los tejidos el 1,25-DHCC puede ser catabolizado mediante la enzima 24-hidroxilasa en ácido calcitroico, compuesto inactivo biológicamente que es excretado por la bilis. La actividad de la enzima 25-HCC-1 α -hidroxilasa aumenta directamente en función de bajo fósforo plasmático, o indirectamente por disminución de calcio en el plasma, que dispara la liberación de la hormona

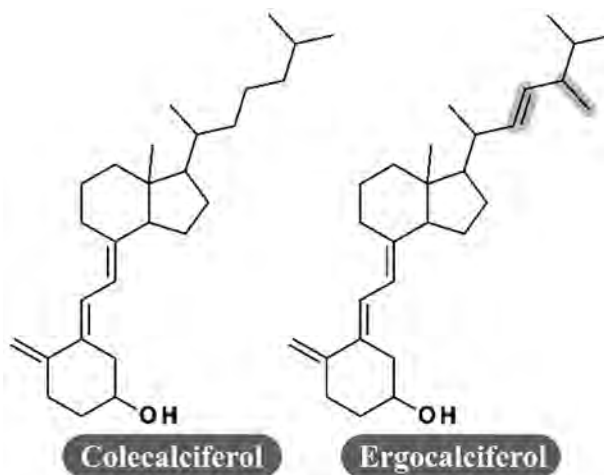


Figura 8.3 Estructuras del colecalciferol y del ergocalciferol

El doble enlace y el grupo metilo (CH₃) presentes en el ergocalciferol de origen vegetal, y que lo diferencian del colecalciferol de origen animal, se resaltan en fondo gris.

PTH, la cual induce la síntesis de la enzima en el riñón. Así, la hipocalcemia causada por deficiencia o balance negativo de calcio en la dieta aumenta la secreción de PTH, lo que posteriormente deriva en niveles elevados de 1,25-DHCC en el plasma por acción estimuladora de la PTH sobre la síntesis de la enzima 1α -hidroxilasa renal. La actividad de 1α -hidroxilasa disminuye por exceso de fósforo y de 1,25-DHCC. Otra enzima del riñón puede hidroxilar el 25-HCC en la posición 24, formando el compuesto 24,25-dihidroxi-colecalciferol (24,25-DHCC), compuesto inactivo, cuando la actividad de la 1α -hidroxilasa está reducida, esto es, cuando hay niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo. En la **Figura 6.1** se presenta un esquema general del control endocrino de la calcemia y la fosfatemia.

La vitamina D es susceptible a la degradación por la luz. En los alimentos esa degradación puede ocurrir durante el almacenamiento. De modo general, no obstante, la estabilidad de la vitamina D en los alimentos, especialmente en condiciones anaeróbicas, no es una preocupación importante. La vitamina D se encuentra en mayores cantidades en pescados, particularmente de agua salada, como salmón, sardinas, y en el aceite de hígado de pescado. En el plasma la vitamina D es transportada por una proteína hepática específica, denominada proteína transportadora de vitamina D (DBP) o transcalfiferina. La mayoría de los animales, salvo los carnívoros, no tienen requerimiento de vitamina D desde que tengan disponible suficiente luz solar. Los requerimientos en la dieta están entre 200-400 UI/kg (base seca).

Funciones de la vitamina D

Inicialmente la vitamina D fue identificada como un cofactor en reacciones que servían para mantener los niveles de calcio y fósforo. En las décadas de 1960 y 1970 una serie de descubrimientos llevó a ampliar el conocimiento sobre el metabolismo de la vitamina D. Esta vitamina pertenece a un grupo de esteroides que presentan funciones semejantes a las de las hormonas y su acción principal es estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo. La vitamina D regula la expresión génica interactuando con receptores nucleares específicos de las células epiteliales del intestino, que inducen la síntesis de transportadores de calcio y fósforo. El 1,25-DHCC entra en la célula intestinal y se une a un receptor citosólico. El complejo 1,25-DHCC-receptor se mueve para el núcleo, donde

interactúa selectivamente con el DNA celular y estimula la síntesis de calbindina, proteína unidora de calcio específica que actúa estimulando la absorción intestinal de calcio. El 1,25-DHCC también estimula la producción de ATPasas dependientes de calcio y Na, que facilitan el movimiento vectorial de calcio hacia fuera de la célula intestinal y adentro de la circulación. Además, el 1,25-DHCC es indirectamente requerido para la mineralización ósea durante el crecimiento del esqueleto. Receptores de vitamina D en los huesos están localizados en los osteoblastos, que controlan la síntesis y secreción de proteínas específicas en los osteoblastos como osteocalcina, osteopontina, colágeno y fosfatasa alcalina. En los huesos los efectos de la vitamina D son similares a la PTH, movilizan calcio y fósforo de la matriz ósea y de la fracción mineral a través de un efecto osteolítico. Aparentemente, la hormona requiere la presencia de PTH para actuar en el hueso (efecto permisivo). Como su acción es bloqueada por la actinomicina D, se cree que la transcripción para formar mRNA y sintetizar proteína sea un requerimiento de poder causar su efecto. En el riñón, el 1,25-DHCC disminuye la excreción renal de calcio y fósforo, manteniendo esos minerales en el organismo. Los receptores de vitamina D son encontrados en un gran número de células, desde células del músculo esquelético hasta células importantes para la inmunidad y funciones fagocíticas, como los macrófagos. En el raquitismo dependiente de vitamina D, enfermedad genética causada por la alteración de un gen autosómico recesivo, observada en cerdos y humanos, ocurre falla en la síntesis de la enzima 1α -hidroxilasa, no pudiendo sintetizar 1,25-DHCC aunque el organismo tenga las moléculas precursoras. Investigaciones sobre receptores de la vitamina D en varios órganos revelan que los metabolitos de esta vitamina pueden estar ejerciendo otras funciones, además de las reguladoras sobre el metabolismo del calcio y el fósforo. Existen, por ejemplo, evidencias sobre regulación de crecimiento y diferenciación en varios tipos de células, así como sobre regulación de la hematopoyesis y de los sistemas inmunes. En humanos ha sido reportado que la deficiencia de vitamina D puede promover cáncer de próstata por mecanismos no esclarecidos.

Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D causa desmineralización de los huesos (disminuye la concentración de calcio



y fósforo en la matriz orgánica de los cartílagos y los huesos), ocasionando raquitismo en los animales jóvenes y osteomalacia en los adultos. El raquitismo se caracteriza por la formación continua de matriz de colágeno en los huesos, pero con mineralización incompleta, resultando en huesos flexibles y maleables. Los huesos se presentan frágiles, con posibilidades de fracturas espontáneas, además de tener un crecimiento alterado, principalmente observable en los huesos largos como el fémur, la tibia, el húmero y las costillas. Los huesos largos de las extremidades tienden a arquearse, ocasionando defectos de aplomo (postura) de esos animales e inflamación de las articulaciones debido a la fragilidad de los huesos. Por ser de ocurrencia en la fase de crecimiento, tales defectos de aplomo son prácticamente insanables en la vida adulta. En la osteomalacia existe desmineralización de huesos preexistentes, aunque con matriz orgánica normal (diferente de la osteoporosis, en que están disminuidas tanto la mineralización como la matriz proteica de los huesos). Cuando la masa ósea se reduce, se pierde el soporte mecánico y la integridad del esqueleto, aumentando la susceptibilidad a fracturas. Otros signos del raquitismo envuelven pérdida de peso, inhibición del crecimiento, rigidez en la marcha, disnea, irritabilidad, debilidad y disminución del apetito. En hembras gestantes la osteomalacia puede producir malformaciones congénitas en recién nacidos y lesiones óseas en la madre.

En vacas lecheras la deficiencia de vitamina D puede causar menor producción de leche e inhibición del estro. En estos animales la edad es un factor predisponente para sufrir fiebre de leche, trastorno en que ocurre una hipocalcemia en función de la alta producción de leche, que puede estar siendo inducido tanto por una síntesis disminuida como por baja respuesta de los órganos-blancos al 1,25-DHCC (baja síntesis de receptores en huesos y riñón). El raquitismo renal (osteodistrofia renal) resulta de insuficiencia renal crónica y, por tanto, de la disminución en la capacidad de producir la forma activa de la vitamina D. La administración de 1,25-DHCC es una terapia de reposición eficiente. En el hipoparatiroidismo la ausencia de PTH causa hipocalcemia e hiperfosfatemia. Esos pacientes pueden ser tratados con cualquier forma de vitamina D, junto con PTH. La vitamina D debe ser suplementada en animales en crecimiento o producción que reciben poca luz solar en días nublados o por manejo en confinamiento. En vacas lecheras, debido a la toxicidad de la vitamina D₃ en gestantes,

no es recomendable usar vitamina D₃ en inyecciones para prevenir fiebre de leche en el parto. En esos casos es preferible usar vitamina D₂.

Toxicidad de la vitamina D

La D es la más tóxica de las vitaminas. Como compuesto liposoluble la vitamina D puede almacenarse en el organismo, siendo metabolizada lentamente. La mayoría de los animales requiere máximo 5 µg de vitamina D por 1.000 Kcal de la dieta. Cuando la ingestión excede cinco a diez veces esa cantidad, hay riesgo de toxicidad. La hipervitaminosis D se caracteriza por hipercalcemia y calcificación de tejidos blandos, en especial articulaciones, membranas sinoviales, pulmones, riñón, arterias, córnea y miocardio. La hipervitaminosis D puede causar calcificación ectópica, como consecuencia del aumento de la desmineralización ósea. Los huesos se vuelven frágiles y susceptibles de fracturas. Son observadas hipercalcemia e hipercalcinuria con concentraciones normales o disminuidas de fósforo. Los efectos de la hipervitaminosis D son debidos al 25-HCC, pues el 1,25-DHCC está regulado de forma rigurosa, a menos que sea directamente administrado al organismo vía parenteral. Dosis muy altas de vitamina D (cien veces el requerimiento) pueden resultar en balance negativo de calcio, porque la resorción ósea es acelerada, además de signos como pérdida de apetito, náuseas, sed y estupor.

A pesar de que los vegetales no contienen vitamina D₂, algunas plantas como *Solanum malacoxylon* (duraznillo blanco), *Cestrum diurnum* (jazmín diurno) y *Trisetum flavescens* (avena amarilla) contienen compuestos con actividad de vitamina D (un glucósido hidrosoluble de 1,25-DHCC). El consumo de estas plantas por animales herbívoros puede llevar a toxicidad, causando calcinosis, manifestada por deposición de calcio en los tejidos blandos, que en casos severos puede llevar a insuficiencia cardíaca y pulmonar agudas. La toxicidad de la vitamina D₃ es diez a veinte veces mayor que la vitamina D₂.

Vitamina E (tocoferol)

Los tocoferoles y los tocotrienoles, principales compuestos con actividad de vitamina E en los alimentos, son derivados del compuesto original tocol, que presenta uno o más grupos metilo en las posiciones 5, 7 u 8 de la estructura del anillo cromano. Las formas

α , β , γ y δ de tocoferol y tocotrienol difieren según el número y la posición de los grupos metilo y, por tanto, difieren significativamente en la actividad de la vitamina E. El α -tocoferol presenta la mayor actividad de vitamina E y tiene función antioxidante. Los tres carbonos asimétricos (2, 4' y 8') de la molécula de tocoferol y la configuración estereoquímica de esas posiciones en la vitamina E también influyen en la actividad vitamínica del compuesto (**Figura 8.4**). Los tocoferoles y los tocotrienoles son muy apolares y existen sobre todo en la fase lipídica de los alimentos. Todos los tocoferoles y tocotrienoles, cuando no se encuentran esterificados, tienen la capacidad de actuar como antioxidantes. Ellos desactivan radicales libres, donando un H⁺ fenólico y un electrón. Los tocoferoles son constituyentes naturales de todas las membranas biológicas; se cree que contribuyen en la estabilidad de la membrana debido a su actividad antioxidante. Los tocoferoles y los tocotrienoles de ocurrencia natural también contribuyen en la estabilidad de los aceites vegetales altamente insaturados, por medio de su acción antioxidante. Los compuestos vitamínicos E presentan estabilidad razonable en ausencia de oxígeno y lípidos oxidantes. Tratamientos anaeróbicos en el procesamiento de alimentos, como los enlatados

autoclavados, ejercen poco efecto sobre la actividad de vitamina E. En contrapartida, la tasa de degradación de la vitamina E aumenta en presencia de oxígeno molecular y puede ser particularmente rápida cuando radicales libres también están presentes.

La vitamina E se almacena en el organismo en todos los tejidos, pero los mayores depósitos son hígado, tejido adiposo y músculo. Los requerimientos de vitamina E en la dieta de las diferentes especies están entre 15 y 60 UI/kg (base seca) con valores que pueden llegar a 80 UI/kg en animales en crecimiento. Esos requerimientos pueden aumentar ante situaciones de estrés, ejercicio, infecciones y traumas. Los requerimientos de vitamina E y selenio son mutuamente reemplazables. La vitamina E reduce las necesidades de selenio de dos maneras: previniendo pérdidas corporales de selenio y previniendo la peroxidación de los lípidos de membranas preservando glutatión peroxidasa (GPx), que contiene selenio. A su vez, el selenio puede reducir las necesidades de vitamina E de tres formas: preservando la integridad del páncreas para la normal digestión de las grasas y, por tanto, de la absorción de vitamina E; reduciendo la cantidad de vitamina E requerida para mantener la integridad

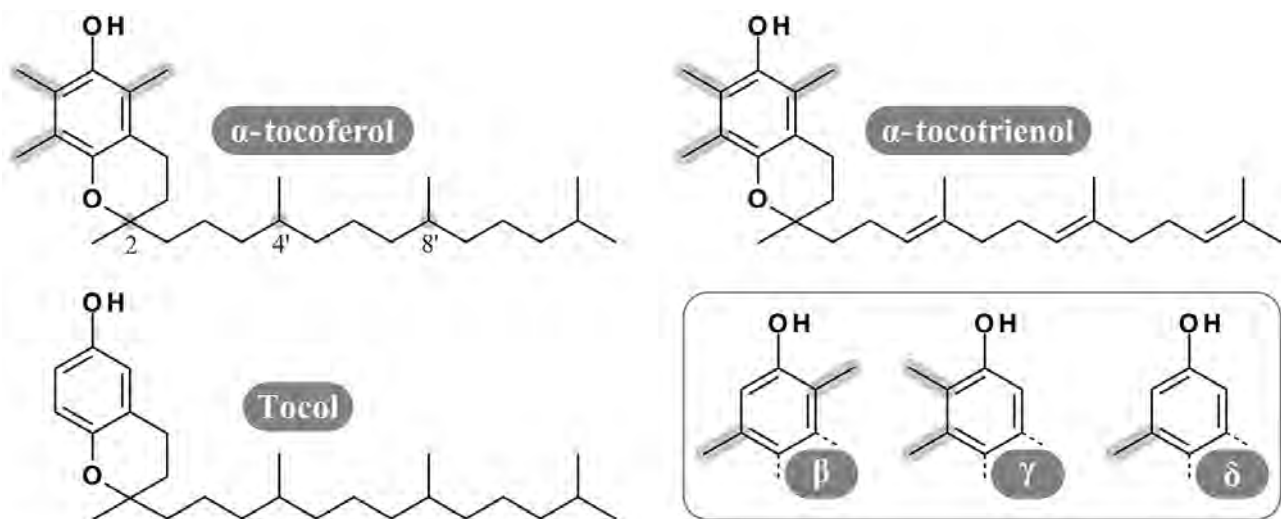


Figura 8.4 Estructuras de los tocoferoles, los tocotrienoles y el tocol

En las fórmulas estructurales del α -tocoferol y del α -tocotrienol se resaltan, con fondo gris, los grupos metilo (-CH₃) que diferencian las formas beta (β), gama (γ) y delta (δ) de estas moléculas. Dichas diferencias se muestran con detalle en el cuadro inferior derecho. También se resaltan en fondo gris los tres carbonos asimétricos (2, 4' y 8') del α -tocoferol que definen los centros quirales de la molécula. Con relación a cada uno de estos centros quirales, la molécula puede estar en configuración R o S, permitiendo la existencia de ocho estereoisómeros (RRR, RRS, RSS, RSR, SRR, SSR, SRS y SSS). El estereoisómero RRR- α -tocoferol, de ocurrencia natural, tiene la mayor actividad biológica en ratas. Los cuatro estereoisómeros con configuración R en el átomo de carbono 2 (Rxx) tienen mayor actividad biológica que los de la configuración S (Sxx).

de los lípidos de membrana vía GPx, y facilitando la retención de vitamina E en el plasma. La vitamina E está ampliamente distribuida en la naturaleza, pero las fuentes más ricas son aceites vegetales, particularmente del germen de cereales, además de huevos e hígado.

Funciones de la vitamina E

Los tocoferoles son los únicos, entre las vitaminas, que actúan primariamente como antioxidantes, o sea que ellos no sirven como cofactores ni están envueltos de forma directa como factores específicos en la regulación celular. Primariamente esa vitamina protege los ácidos grasos insaturados de la capa fosfolipídica de la membrana celular. La fracción quinona de los tocoferoles es capaz de desactivar radicales libres, como los radicales de hidrógeno (H^+), radicales superóxido ($\bullet O_2^-$), radicales hidroxilo ($\bullet OH$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y otros radicales derivados de lípidos. Las membranas celulares contienen vitamina E en la concentración de 1 mg a cada 5-10 g de lípidos de membrana, una concentración suficiente para retardar la oxidación de esas membranas. La vitamina E actúa como un agente eliminador de los radicales libres a costa de su depleción. Entre más grasa insaturada contenga la dieta, más vitamina E va a ser utilizada, pudiendo precipitar deficiencia. Los tocoferoles, antes de ser absorbidos, integran micelas en el intestino. Después de la absorción la vitamina E es transferida a la circulación linfática asociada a los quilomicrones, de modo similar a lo que ocurre con otras vitaminas liposolubles. La vitamina E penetra en la célula a través de receptores de membrana para LDL. Una vez en la célula, la vitamina se incorpora a la membrana lipídica. En torno del 40% de la vitamina E es encontrada en las membranas nucleares y 60% se divide entre las membranas lisosomales, mitocondriales y otras.

La vitamina E, como compuesto antioxidante, está asociada al aumento de la respuesta inmune por mantener la integridad estructural y funcional de las células del sistema inmune y estimular la síntesis de anticuerpos (IgG). El tocoferol también participa en mantener la estabilidad de los eritrocitos, mejorar la calidad de la carne y la cicatrización, y desempeña un papel decisivo en la resistencia a infecciones virales. Macrófagos y neutrófilos tienen actividad fagocítica disminuida en animales con deficiencia de vitamina E. Varios estudios relacionan la vitamina E al selenio, y esta asociación se mostró benéfica. Algunos trabajos

muestran que el uso concomitante de estos compuestos disminuye la incidencia de retención de membranas fetales en vacas lecheras, así como la ocurrencia de mastitis. El sinergismo existente se debe al hecho de que ambos actúan contra los peróxidos en el organismo animal. La vitamina E actúa previniéndolos y el selenio destruyéndolos.

El selenio obra como cofactor y parte integrante de la enzima GPx, uno de los sistemas que actúan contra la oxidación. La vitamina E está en la primera línea de defensa ante la oxidación lipídica. El selenio, como parte de la GPx, está en la segunda línea de defensa antioxidante y los aminoácidos sulfurados aparecen en la tercera línea de defensa como precursores de la GPx. Consecuentemente, enzimas como superóxido dismutasa y catalasa y otros sistemas de defensa contra la oxidación pueden moderar la necesidad por vitamina E. La vitamina C también actúa como antioxidante por regenerar la forma reducida del α -tocoferol: en el proceso de inhibición de la oxidación de ácidos grasos, el tocoferol es oxidado a radical libre de tocoferol y el ácido ascórbico puede donar un electrón a este radical para regenerar la forma antioxidante (reducida) del tocoferol.

Deficiencia de vitamina E

La deficiencia de vitamina E muestra una gran variedad de signos clínicos en las diferentes especies. El grado de severidad de la deficiencia depende de la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados y la disponibilidad de selenio, antioxidantes y aminoácidos sulfurados. La distrofia muscular nutricional es un síndrome común en todas las especies cuando hay deficiencia de vitamina E; también llamada degeneración de Zenker, en ella ocurren lesiones en los músculos esqueléticos y cardíacos, así como sustitución del tejido muscular por conectivo, originando estrías blancas en las fibras musculares. Esta condición responde al tratamiento con vitamina E/selenio. En rumiantes el trastorno se conoce como enfermedad del músculo blanco, ocurre en animales jóvenes primariamente por deficiencia de selenio, pero influenciado por el estatus de vitamina E. Esta enfermedad puede presentarse en animales neonatos o en la edad de 3 a 4 semanas en corderos y de 1 a 4 meses en terneros. Se caracteriza por debilidad y deterioro muscular, dificultad para estar en pie y amamantar (los músculos de la lengua pueden ser afectados). La muerte ocurre si hay daño severo en



el miocardio. Factores estresantes como transporte o movimiento extenuante, o cambios bruscos en la alimentación, pueden precipitar el trastorno. Aunque la enfermedad sea más descrita en animales jóvenes, también afecta a los adultos con deficiencia de vitamina E/selenio, ocasionando miopatía degenerativa, aborto, muerte neonatal y síndrome de vaca caída.

La relación entre la vitamina E y la reproducción adquirió interés debido a los primeros relatos de que la deficiencia de esta vitamina afectaba esa función en ratas machos y hembras. Sin embargo, en otras especies no han sido encontradas evidencias de dicha relación, salvo en casos de menor toxicidad de gossipol en toros. El gossipol es un polifenol encontrado en la harina de algodón (semillas), que tiene efectos tóxicos sobre la reproducción, causando azoospermia. Suplementación de vitamina E fue efectiva en la prevención de retención de placenta en vacas. La deficiencia de vitamina E también ocasiona mayor sensibilidad de los eritrocitos a peróxidos y el apareamiento de membranas celulares anormales. Por este motivo, el test de hemólisis *in vitro* es considerado un indicador de deficiencia de vitamina E. Necrosis hepática y síndrome mastitis-metritis-agalactia han sido relatadas en cerdos por deficiencia de vitamina E/selenio. En pollos la deficiencia de vitamina E puede resultar en diátesis exudativa, un edema subcutáneo severo causado por aumento de la permeabilidad capilar, encefalomalacia ('enfermedad del pollo loco') que resulta de hemorragia y edema del cerebelo, muy influenciada por la cantidad de ácido linoleico en la dieta, y distrofia muscular.

Toxicidad de la vitamina E

La vitamina E, comparada con las vitaminas A y D, es relativamente no tóxica. Sin embargo, una hipervitaminosis E puede tener efectos deletéreos. En varias especies animales son indicados niveles máximos tolerables de 1.000 a 2.000 UI/kg en la dieta. En aves los efectos tóxicos de un exceso de vitamina E están relacionados con tasa de crecimiento reducida, anemia, reticulocitosis, aumento del tiempo de protrombina y reducida concentración de calcio y fósforo en los huesos.

Oxidación y antioxidantes

La oxidación es parte fundamental de la vida aeróbica y el metabolismo celular, produce radicales libres de

forma natural. Se puede decir que es el precio que el organismo paga por mantener la energía necesaria para la vida. En el organismo los radicales libres están presentes en producción de energía, fagocitosis, regulación del crecimiento celular, señalización intercelular, inmunidad y defensa celular, y síntesis de sustancias biológicas. Esto significa que los radicales libres tienen un aspecto positivo, además de ser un subproducto de la obtención de energía, pues son sustancias que atacan células extrañas al organismo, como bacterias y virus.

Los radicales libres tienen un electrón desemparejado en los átomos de oxígeno, denominados ERO (especies reactivas de oxígeno, en inglés ROS). No obstante, cuando se hallan en exceso las ERO pueden causar efectos perjudiciales, como peroxidación de los lípidos de membrana y agresión a las proteínas de los tejidos y las membranas, a las enzimas, carbohidratos y al DNA. La producción de las ERO está elevada en las lesiones tisulares causadas por traumas, infecciones, parásitos, radiaciones, hipoxia, toxinas y ejercicios extremos. El estrés oxidativo es un término que designa el aumento indeseado de las ERO y se encuentra relacionado con diversas patologías, como artritis, choque hemorrágico, enfermedades cardíacas, sepsis, mastitis, enteritis, neumonía y enfermedades respiratorias. La mitocondria es la principal fuente generadora de radicales libres, por medio de la cadena transportadora de electrones, durante la producción de ATP a partir de la oxidación de sustratos energéticos y la reducción del O_2 en agua (**Figura 8.5**).

Las principales ERO son radicales, como hidroxilo ($\bullet OH$), ion superóxido ($\bullet O_2^-$), peróxido ($ROO\bullet$) y alcóxido ($RO\bullet$), y no radicales (sin electrones desemparejados), como oxígeno *singlet* (1O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El radical hidroxilo ($\bullet OH$) es el más deletéreo de los ERO al organismo por tener alta reactividad y, consecuentemente, poseer vida media corta, lo que dificulta su remoción *in vivo*. Se forma en el organismo principalmente por dos mecanismos (**Figura 8.6**): reacción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con metales de transición y homólisis del agua por exposición a la radiación ionizante. Causa daños a DNA, RNA, proteínas, lípidos y membranas celulares.

En los aminoácidos y proteínas el radical puede reaccionar en la cadena lateral, donde ataca



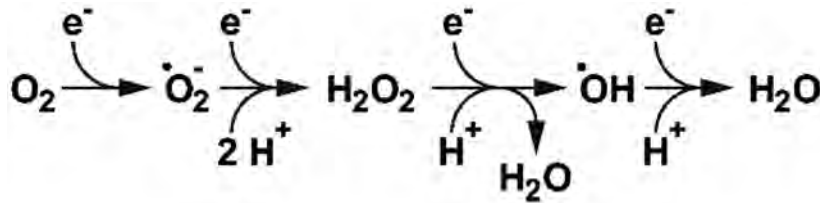


Figura 8.5 Reducción del oxígeno molecular para rendir agua durante la cadena de transporte de electrones

A una molécula de O_2 se adicionan sucesivamente electrones (e^-) y protones (H^+) hasta la formación de agua. $\text{O}_2^{\bullet -}$, radical superóxido; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; OH^{\bullet} , radical hidroxilo.

preferencialmente cisteína, histidina, triptofano, metionina y fenilalanina, generando daños con consecuente pérdida de actividad enzimática, dificultades en el transporte activo a través de las membranas celulares, citólisis y muerte celular. La forma más deletérea del oxígeno para el organismo es el *singlet* ($^1\text{O}_2$), una forma excitada de oxígeno molecular que no posee electrones desparejados en su última capa. Puede actuar de forma benéfica, en la defensa contra la infección, cuando la bacteria estimula los neutrófilos para producir ERO con la finalidad de destruir el microorganismo. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se genera *in vivo* por la dismutación del anión radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet -}$) por enzimas oxidasas, o por la β -oxidación de ácidos grasos. El peróxido de hidrógeno es poco reactivo frente a las moléculas orgánicas en ausencia de metales de transición. No obstante, ejerce papel importante en el estrés oxidativo por ser capaz de traspasar fácilmente las membranas celulares y generar radical hidroxilo. En el organismo los metales de transición más importantes para que ocurra esa reacción son Cu^{1+} y Fe^{2+} . El peróxido de hidrógeno es utilizado por los fagocitos del organismo para combatir virus, bacterias y otros cuerpos extraños, aunque presenten también efectos deletéreos a las moléculas biológicas. El radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet -}$), al contrario de la mayoría de los radicales libres, es inactivo, y su reacción principal es la dismutación, en la cual se produce una molécula de peróxido de hidrógeno y una molécula de oxígeno. A pesar de los efectos dañinos al organismo, el radical $\text{O}_2^{\bullet -}$ posee importancia vital para las células de defensa, protege contra infecciones causadas por virus, bacterias y hongos, siendo producido *in vivo* por los fagocitos o por linfocitos y fibroblastos durante el proceso inflamatorio.

Los sistemas biológicos están continuamente en riesgo de sufrir daños celulares en función de los efectos tóxicos de las ERO. De esa forma, se desarrollaron sistemas de defensa antioxidante que permiten la protección contra los efectos deletéreos de los radicales libres. Esos antioxidantes son producidos por el organismo o absorbidos en la dieta, siendo definidos como cualquier sustancia que regenera el sustrato o previene significativamente su oxidación. Son conocidos tres sistemas enzimáticos antioxidantes (**Figura 8.6**): (i) enzima superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la dismutación del radical anión superóxido $\text{O}_2^{\bullet -}$, convirtiéndolo en O_2 y H_2O_2 . Existen dos formas de la SOD en el organismo: una que contiene Cu^{2+} y Zn^{2+} como centros *redox* y ocurre en el citosol, y otra que contiene Mn^{2+} como centro *redox*; (ii) enzima catalasa que actúa en la dismutación del H_2O_2 en O_2 y H_2O , con participación de la coenzima NAPH; (iii) sistema del glutatión (GSH), el cual actúa en conjunto con dos enzimas, la glutatión peroxidasa (GPx) y la glutatión reductasa (GR). La primera es una selenoenzima, denotando la importancia de este mineral y su actuación como antioxidante en el organismo. El sistema glutatión cataliza la dismutación del H_2O_2 en O_2 y H_2O , operando en ciclos entre su forma oxidada y reducida.

Otros compuestos antioxidantes son los carotenoides, el ácido ascórbico, el α -tocoferol, la ubiquinona, el ácido úrico, la bilirrubina y los flavonoides. Los carotenoides actúan *in vivo* como desactivadores del O_2 *singlet* o como secuestradores de los radicales peroxilo, reduciendo la oxidación del DNA y los lípidos, que está asociada a enfermedades degenerativas; entre ellos, el β -caroteno es la más importante fuente de vitamina A, y forman un tipo raro de agentes reductores biológicos.

El ácido ascórbico es agente reductor y puede preservar la oxidación de varios antioxidantes, entre ellos la vitamina E. El α -tocoferol es el principal antioxidante liposoluble en las membranas celulares, responde por la remoción de los radicales libres en la membrana eritrocitaria y desempeña importante papel en inhibir la propagación de la lipoperoxidación, actuando así en la prevención de la hemólisis por mantener la estabilidad de las membranas. La ubiquinona posee gran poder oxidante a través del secuestro de los radicales libres y en la desactivación del radical anión superóxido. El ácido úrico es la principal forma de excreción de nitrógeno en aves y reptiles; en los mamíferos es un producto secundario de excreción, derivado de las bases purínicas. Se encuentra en la mayoría de los tejidos, en forma de anión urato, un antioxidante efectivo en los sistemas biológicos, capaz de proteger el DNA y los lípidos de las ERO mediante la reacción con los radicales peroxilo (ROO^\bullet). Además, es capaz de recuperar estructuras ya atacadas que se volvieron radicales libres, y es responsable de estabilizar el ascorbato. Tanto la biliverdina como la bilirrubina, productos del catabolismo del grupo hemo, poseen propiedades antioxidantes. La actividad antioxidante de la bilirrubina ocurre sobre todo cuando se encuentra ligada a la albúmina plasmática. Los flavonoides son sustancias polifenólicas, pigmentos naturales ampliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras y en diversas bebidas. Ya han sido identificados más de 5.000 flavonoides. Poseen uno o más núcleos aromáticos, conteniendo sustituyentes hidroxilados y derivados funcionales, como ésteres, glucósidos y

otros. Los flavonoides han presentado importancia farmacológica en función del descubrimiento de sus efectos antitumorales, antiinflamatorios, antioxidantes, antivirales y antimicrobianos.

Además del oxígeno, el nitrógeno también participa en la estructura de los radicales libres, en especial el óxido nítrico (NO_2). Entre sus principales funciones se destacan la regulación de la presión arterial y la señalización intercelular. Su efecto tóxico, como radical libre, puede llevar a lesión tisular en procesos inflamatorios crónicos. El NO_2 es sintetizado a partir de la arginina por acción de la enzima óxido nítrico sintetasa, presente en el endotelio y los macrófagos. El NO_2 promueve vasodilatación con reducción de la resistencia periférica, inhibe la agregación plaquetaria y desempeña un papel importante en el síndrome de lesión por isquemia-reperusión.

Vitamina K (menaquinona)

La vitamina K existe en diversas formas (**Figura 8.7**), por ejemplo, en las plantas como filoquinona (vitamina K_1) y en las bacterias de la flora intestinal como menaquinona (vitamina K_2). Para fines terapéuticos está disponible un derivado sintético, la menadiona (vitamina K_3). Gran parte de la vitamina K es sintetizada por bacterias intestinales, y varias especies animales consiguen incorporar esta vitamina mediante coprofagia. Los microorganismos ruminales sintetizan grandes cantidades de vitamina K, de forma que los rumiantes no necesitan de fuentes externas. Dietas de

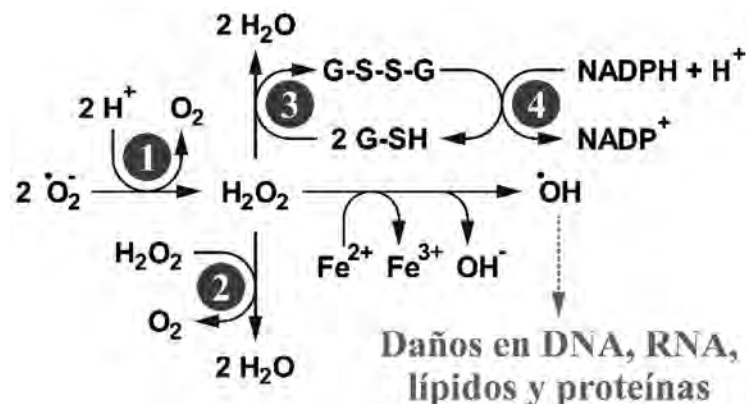


Figura 8.6 Formación de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y acción de los antioxidantes

Las enzimas participantes son: [1] superóxido dismutasa (SOD), [2] catalasa, [3] glutatión peroxidasa y [4] glutatión reductasa. $\bullet\text{O}_2^-$, radical superóxido; $\bullet\text{OH}$, radical hidroxilo; OH^- , ion hidróxido; G-SH, glutatión reducido; G-S-S-G: glutatión oxidado. (Consultar la Figura 5.9 para detalles de la estructura y función del glutatión).

pollos y cerdos son regularmente suplementadas con menadiona, pero la necesidad de suplementación en la dieta para otras especies es motivo de controversia. Los pollos no consiguen suficientes cantidades de menaquinona a partir de la síntesis microbiana intestinal. Aproximadamente la mitad de la vitamina K del organismo, principalmente filoquinona y menaquinona, está en el hígado. La menadiona, por ser más hidrosoluble, tiene distribución más amplia en todos los tejidos, siendo rápidamente excretada.

Existen compuestos antagonistas de la vitamina K, como los derivados cumarínicos (**Figura 8.8**), originados a partir de hongos contaminantes de trébol. Micotoxinas y sulfonamidas también son antagonistas de la vitamina K. El dicumarol es utilizado farmacológicamente como anticoagulante para prevenir la formación de coágulos intravasculares. La warfarina es usada como potente rodenticida. La vitamina K se encuentra en vegetales oscuros y frescos, principalmente alfalfa, coliflor, repollo verde, lechuga, brócolis y espinaca. También se encuentra en la yema del huevo, el tomate y el hígado. Los requerimientos de vitamina K son del orden de 0,5-1,0 ppm (base seca) y los rumiantes no requieren consumir esta vitamina, que es producida en cantidad suficiente por los microorganismos ruminales.

Funciones de la vitamina K

El principal papel de la vitamina K es la modificación postraduccional de varios factores de la coagulación sanguínea, donde esta vitamina sirve como coenzima en la carboxilación de ciertos residuos de ácido glutámico presentes en esas proteínas. La vitamina K es necesaria para la síntesis hepática de protrombina (factor II) y de los factores de coagulación sanguínea VII (proconvertina), IX (factor Christmas) y X (factor Stuart-Prower). Esas proteínas son sintetizadas como moléculas precursoras inactivas (**Figura 8.9**).

La formación de los factores de la coagulación requiere la carboxilación de residuos de ácido glutámico, que es dependiente de la vitamina K para formar γ -carboxiglutamato (Gla), capaz de la subsecuente activación. La protrombina, por ejemplo, posee diez residuos de Gla. Carboxilasas microsomales específicas son responsables de la formación de Gla. La reacción requiere O_2 , CO_2 y vitamina K (como cofactor). Apenas la forma reducida de la vitamina K sirve como cofactor (forma hidroquinona), por tanto es necesario un sistema de reducción para la regeneración de la vitamina (forma quinona), vía vitamina K-epóxido (**Figura 8.10**).

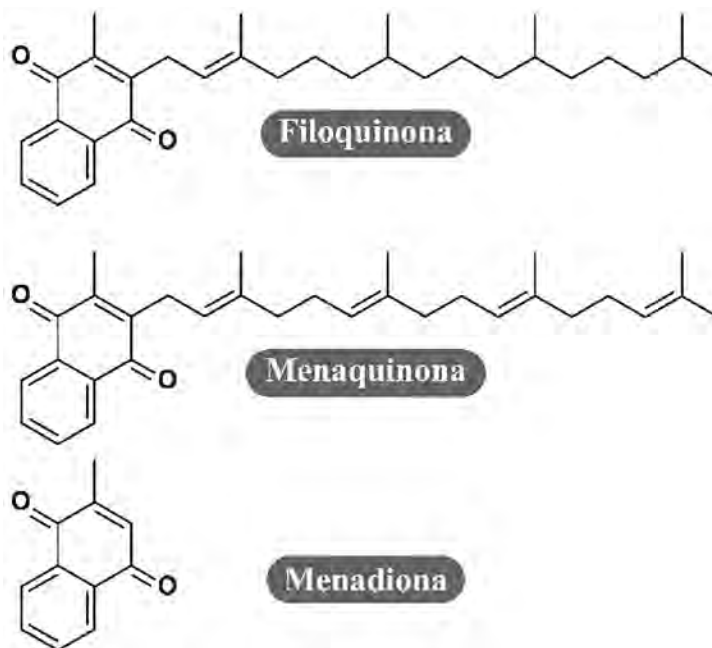


Figura 8.7 Estructuras de las vitaminas K_1 (filoquinona), K_2 (menaquinona) y K_3 (menadiona)

La vitamina K consiste en un anillo 2-metil-1,4-naftoquinona con una cadena lateral isoprenoide (ausente en la menadiona).

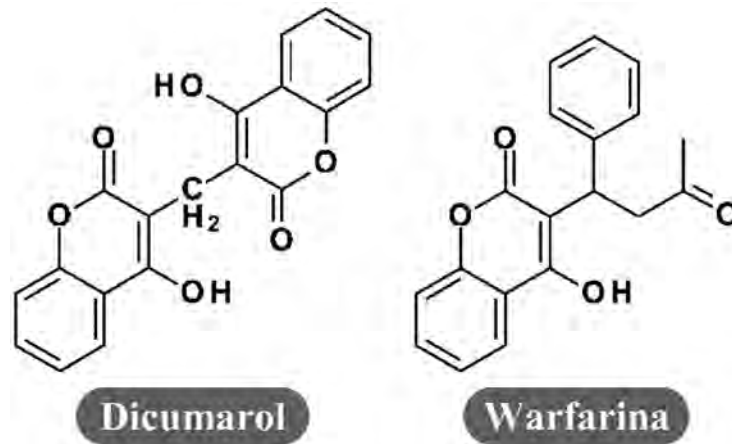


Figura 8.8 Estructuras de los anticoagulantes dicumarol y warfarina

Ambos son inhibidores competitivos de la enzima epóxido reductasa de vitamina K (enzima [2] en la Figura 8.10), disminuyendo la cantidad efectiva de vitamina K-hidroquinona (KH₂) por impedir el reciclaje de la vitamina K-epóxido (KE).

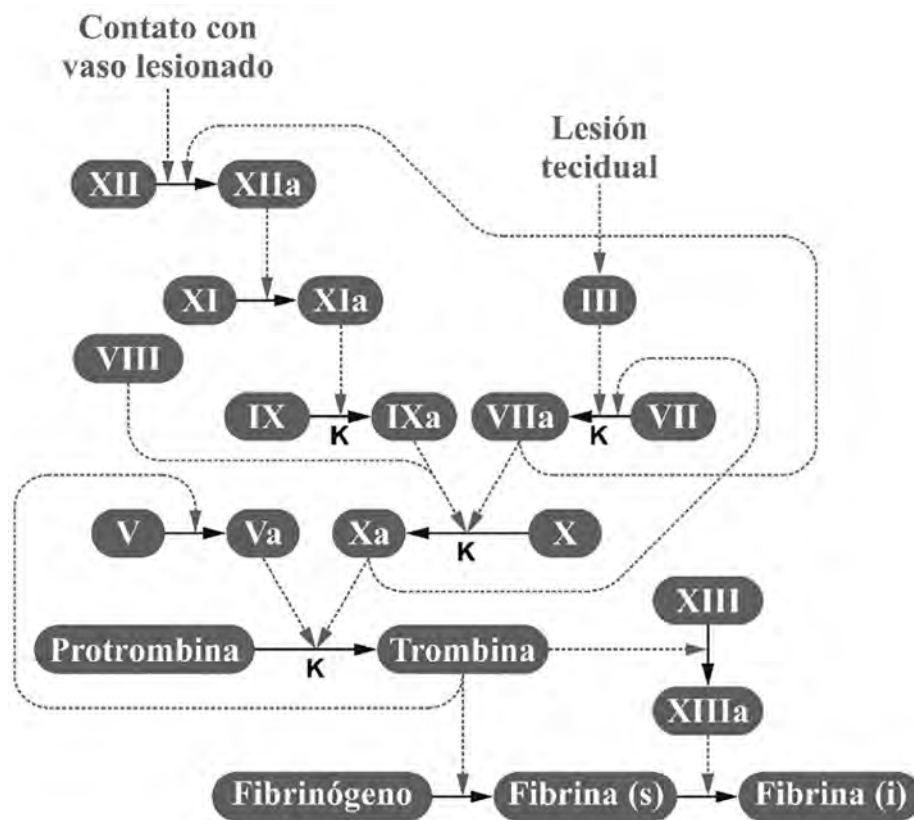


Figura 8.9 Papel de la vitamina K en el mecanismo de la coagulación

En esta representación simplificada de la cascada de la coagulación se indican las etapas que tienen participación de la vitamina K. Flechas negras continuas corresponden a la conversión de una proteína en su forma activa (a), mientras que flechas grises punteadas corresponden a las acciones de activación ejercidas. Los diferentes factores de la coagulación se indican por algarismos romanos. Fibrina (s) corresponde a la forma monomérica soluble, mientras que fibrina (i) corresponde a la forma polimérica insoluble de la fibrina. No están indicadas la participación del calcio ni las acciones de inhibición de la coagulación.

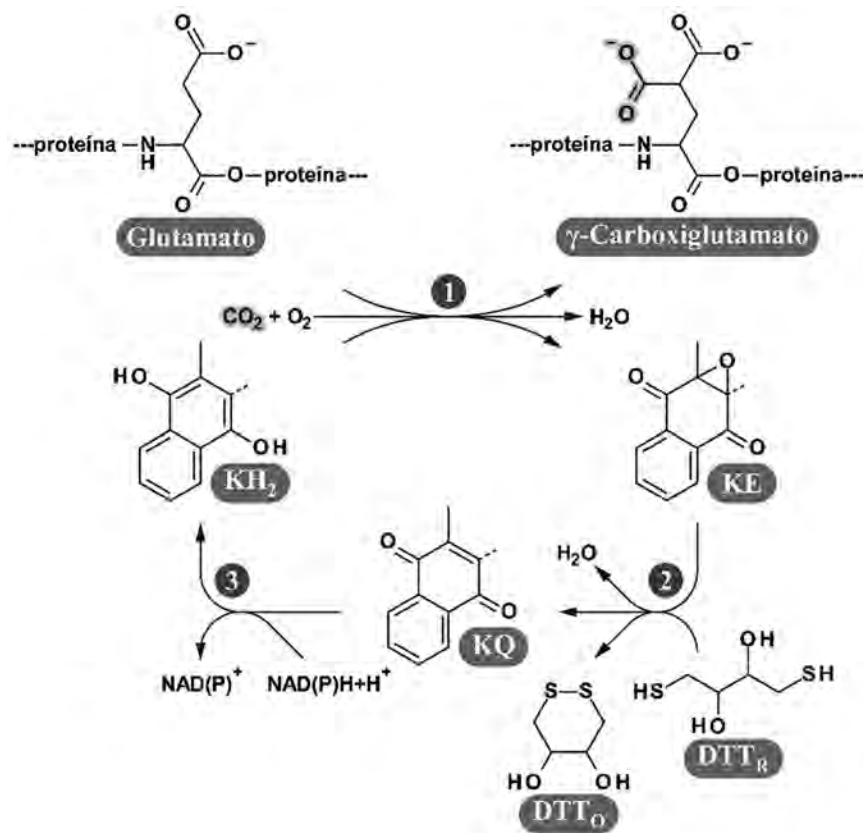


Figura 8.10 El ciclo de la vitamina K

La carboxilación de residuos de glutamato de la proteína, formando γ -carboxiglutamato, ocurre con la participación de la vitamina K-hidroquinona (KH₂), la cual provee dos átomos de hidrógeno, siendo convertida en vitamina K-epóxido (KE). Este último sufre una reacción de reducción a vitamina K-quinona (KQ) seguida de otra reacción de reducción para regenerar KH₂. Con la finalidad de simplificar la visualización, solamente el anillo 2-metil-1,4-naftoquinona de la vitamina K está representado (sin la cadena lateral isoprenoide). Las enzimas participantes son: [1] γ -carboxilasa dependiente de vitamina K, [2] epóxido reductasa de vitamina K y [3] reductasa de vitamina K.

DTT_R, ditiotreitól reducido; DTT_O, ditiotreitól oxidado.

Muchos antagonistas de la vitamina K funcionan como inhibidores de las enzimas reductasas importantes para la regeneración de la vitamina K. La formación de Gla es sensible a la inhibición por dicumarol, anticoagulante de ocurrencia natural en las células de trébol en deterioración, y por warfarina, análogo sintético de la vitamina K. La warfarina inhibe la formación de la protrombina activa, siendo usado como un potente rodenticida y una droga anticoagulante para tratar pacientes en riesgo de coagulación excesiva. Los residuos de Gla de la protrombina son quelantes de iones calcio, cargados positivamente, debido a la presencia de dos grupos carboxilato adyacentes, negativamente cargados. El complejo protrombina-calcio es capaz de ligarse a fosfolípidos esenciales para la coagulación sanguínea en la superficie de las

plaquetas. La unión a las plaquetas aumenta la tasa de conversión proteolítica de protrombina en trombina. La protrombina es una enzima proteolítica que quiebra ligaciones peptídicas en el fibrinógeno para convertirlo en fibrina, proteína fibrosa insoluble que mantiene unidos los coágulos sanguíneos. El Gla también se halla en otras proteínas, por ejemplo la osteocalcina, que actúa en la remodelación de los huesos.

Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K es rara, pues cantidades adecuadas son producidas por las bacterias intestinales u obtenidas por la dieta en la forma K₂ (menaquinona). El principal signo de deficiencia de vitamina K es una falla en la coagulación, que puede ser evidente por un

bajo nivel de protrombina y se manifiesta por aumento en el tiempo de coagulación (tiempo de protrombina arriba de 40 s) y por hemorragias subcutáneas e internas, a veces fatales. La deficiencia puede ser resultado de insuficiente vitamina K en la dieta, falta de síntesis microbiana en el intestino, problemas de absorción intestinal o incapacidad hepática para usar la vitamina K disponible. Si la población bacteriana disminuye, por ejemplo mediante el uso de antibióticos, la cantidad de vitamina formada endógenamente disminuye y puede llevar a hipoprotrombinemia en individuos subnutridos. Ciertas cefalosporinas de segunda generación pueden causar hipoprotrombinemia y, debido a esto, su uso generalmente está asociado a suplementación de vitamina K. La deficiencia de vitamina K suele estar asociada a síndromes de mala absorción o al uso de anticoagulantes farmacológicos. Recién nacidos poseen intestinos estériles y, al inicio, no poseen las bacterias que sintetizan la vitamina K. En rumiantes alimentados con trébol contaminado por hongos puede haber alto consumo de dicumarol que causa intoxicación hemorrágica debido al antagonismo de la vitamina K. Otra causa de deficiencia de vitamina K inducida es por el consumo accidental de warfarina, cumarina sintética usada como rodenticida. Filoquinona, así como menadiona, deben ser usadas parenteralmente para tratar animales que ingirieron warfarina y otros anticoagulantes. Algunos caballos ‘sangradores, que sufren hemorragias después del ejercicio, por lo general responden a tratamiento de suplementación de vitamina K. Profilácticamente, la administración intramuscular de vitamina K puede ser indicada contra enfermedades hemorrágicas, pero no como tratamiento farmacológico en condiciones hemorrágicas.

Toxicidad de la vitamina K

Pocos peligros son atribuidos a la ingestión de vitamina K por largos periodos y en dosis de 10-100 ppm en la dieta en forma de filoquinona. Las formas naturales de vitamina K, filoquinona y menaquinona no son tóxicas en dosis elevadas. Sin embargo, la forma sintética de la vitamina K, la menadiona, en dosis de 100 ppb en la dieta puede actuar como prooxidante y su alta concentración en la dieta producir hemólisis. Dosis de menadiona de 2-8 mg/kg de peso corporal pueden ser letales en caballos, provocando signos de cólico, hematuria, azotemia y falla renal aguda. La administración prolongada de vitamina K puede producir anemia hemolítica e ictericia en animales

jóvenes debido a efectos tóxicos en la membrana de los eritrocitos.

8.3 Vitaminas hidrosolubles

Tiamina (vitamina B₁)

La estructura de la tiamina (vitamina B₁) consiste en una molécula de pirimidina y una molécula de tiazol unidas por un puente metileno, que en su forma activa está unida a un grupo pirofosfato (**Figura 1.8**). Existen compuestos sintéticos que son antagonistas de la tiamina por poseer similar composición y actúan por inhibición competitiva, interfiriendo en diferentes puntos del metabolismo. Así, la piritiamina bloquea la esterificación de la tiamina con el ácido fosfórico, impidiendo la acción de la coenzima co-carboxilasa (que contiene tiamina); la oxitiamina también inhibe la acción de la co-carboxilasa y el amprolio (usado como coccidiostático) inhibe la absorción intestinal y la fosforilación de tiamina. Las plantas pueden contener antagonistas de la tiamina estables al calor, como los polifenoles, que se encuentran en algunos helechos, en el pasto festuca y en el té. Los polifenoles sirven como agentes antioxidantes, pero en el caso del antagonismo a la tiamina oxidan el anillo tiazol para producir un disulfuro no absorbible. Algunos helechos contienen tiaminasa, enzima que quiebra la estructura de la tiamina en el puente metileno produciendo tiazol y pirimidina, inactivándola. La tiaminasa también ha sido identificada en ciertos peces y los animales que los consumen pueden sufrir un trastorno neurológico conocido como parálisis de Chastek.

La tiamina es una de las vitaminas con menor capacidad de almacenamiento, por eso una deficiencia puede manifestar signos clínicos en poco tiempo. En condiciones de alimentación rutinera (cereales, hortalizas tuberosas) los animales monogástricos difícilmente tendrán deficiencia de esta vitamina, a menos que los alimentos contengan antagonistas de la tiamina (tiaminasa, ejemplo en el helecho) o sufran inactivación por el calor. La tiamina se encuentra principalmente en cereales y el maíz, en levadura de cerveza, vegetales, frutas, papa, hígado, yema de huevo y leche. Los animales rumiantes y los equinos adultos pueden obtener la vitamina B₁ a través de las bacterias del rumen o del ciego, respectivamente, mientras que conejos y ratas dependen de la coprofagia como fuente



de esta vitamina. En los rumiantes prácticamente no se consideran requerimientos de tiamina debido a su síntesis por las bacterias ruminales, aunque debe tenerse en consideración la posibilidad de deficiencia en rumiantes jóvenes que aún no tienen un rumen funcional. Requerimientos en animales monogástricos rondan 1,0 a 3,0 ppm (materia seca), siendo los felinos los que necesitan mayores cantidades. Por tener la tiamina importante participación en el metabolismo de los glúcidos el aumento de estos nutrientes en la dieta incrementa los requerimientos de la vitamina. Gestación, lactación y edad elevan los requerimientos de tiamina.

Funciones de la tiamina

La tiamina pirofosfato (TPP) o coenzima co-carboxilasa es la forma biológicamente activa de la vitamina B₁, formada por la transferencia del grupo pirofosfato del ATP para la tiamina. La TPP funciona como coenzima en la descarboxilación-oxidación del piruvato, para su conversión en acetyl-CoA, lo que posibilita su entrada en el ciclo de Krebs. En este mismo ciclo la TPP actúa en la descarboxilación del α -cetoglutarato formando succinil-CoA. Estas dos reacciones son esenciales para la producción de energía, por tanto son de vital importancia en el tejido nervioso. En la deficiencia de tiamina la actividad de esas dos reacciones de descarboxilación/oxidación está disminuida, lo cual ocasiona menor producción de ATP y, consecuentemente, perjuicio en la función celular.

La TPP también actúa como coenzima en la formación o degradación de α -cetoles por la transcetolasa, en la vía de las pentosas fosfato. La vitamina B₁ es importante en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, y participa directamente en la excitación de los nervios periféricos. La falla en la síntesis de esos lípidos para la estructura de las membranas de las células nerviosas parece ser la causa de los cambios degenerativos que se observan en la deficiencia de tiamina. Esta vitamina funciona además en la manutención del apetito y del tono muscular. La vitamina B₁ asimismo es recomendada para la manutención, el crecimiento y la reproducción de los animales. La TPP parece desempeñar un importante papel en la transmisión del impulso nervioso: la coenzima se localiza en las membranas periféricas de las neuronas, siendo requerida en la biosíntesis de acetilcolina y en las reacciones de translocación

de iones en la estimulación nerviosa. También ha sido postulada la acción de la tiamina en la síntesis de insulina.

Deficiencia de tiamina

El clásico signo de la deficiencia de tiamina (beriberi en humanos y polineuritis en aves) es alcanzado en el estadio final de deficiencia, probablemente debido a la acumulación de intermediarios del catabolismo de glúcidos en el tejido nervioso, explicado por la dependencia de la glucosa para la obtención de energía en esos tejidos. El conocimiento de la acción bioquímica de la TPP no explica de forma clara, sin embargo, otros signos derivados de su deficiencia: pérdida del apetito, constipación, náusea, depresión, irritabilidad y fatiga. Deficiencia de moderada a severa causa confusión mental, ataxia (andar tambaleante y disfunción motora) y oftalmoplejia (pérdida de la coordinación ocular). Deficiencia severa causa beriberi en humanos y polineuritis en aves (más sensibles son los pollos y las palomas), enfermedades caracterizadas por acúmulo de fluidos (edema) en el sistema neuromuscular, dolor, atrofia y debilidad muscular, parálisis y muerte. También puede ocurrir falla cardíaca congestiva. En humanos la deficiencia de tiamina se observa en desnutrición avanzada, alimentación exclusiva a base de arroz pulido y alcoholismo crónico.

La tiamina es inestable al calor y a medios alcalinos; puede ocurrir su destrucción en varias etapas del procesamiento y la conservación de los alimentos, al igual que por tiaminasas presentes en la carne de algunos pescados y en el proceso de fermentación por algunas bacterias. La deficiencia de tiamina fue observada en zorros alimentados con pescado crudo y en gatos alimentados tanto con pescado crudo como con comida enlatada. Raciones enlatadas preservadas con metabisulfito de sodio también causaron deficiencia de tiamina en felinos. El llamado 'síndrome de mortalidad precoz' es una enfermedad no infecciosa que afecta la trucha de lago y otros salmónidos, asociada a la deficiencia de tiamina. En herbívoros la deficiencia de tiamina puede ocurrir a partir de la ingestión de *Marsilea drummondii* o el helecho *Pteridium aquilinum*. La característica más predominante de dicha deficiencia es la poliencefalomalacia con signos de andar en círculos, convulsiones, ceguera y postura de la cabeza en opistótonos. Han sido establecidas

cuatro condiciones para diagnosticar la ocurrencia de poliencefalomalacia: (1) dieta con alto contenido energético; (2) aumento de piruvato y lactato sanguíneos (cuatro-cinco veces de lo normal) y disminución de actividad transcetolasa eritrocitaria; (3) respuesta positiva a tratamiento con tiamina, y (4) lesiones cerebrales de necrosis cortical bilateral a la necropsia. La suplementación con grandes cantidades de melaza puede causar lo que se conoce como ‘toxicidad a la melaza’, en la cual ocurren signos clínicos similares a la poliencefalomalacia.

Toxicidad de la tiamina

Gran ingestión o administración parenteral de tiamina no produce efectos tóxicos una vez la vitamina sea rápidamente excretada por el riñón; no obstante, repetidas y grandes dosis parenterales pueden causar reacción anafiláctica, con signos como convulsiones, parálisis, arritmia cardíaca y respiratoria, y depresión.

Riboflavina (vitamina B₂)

La riboflavina (vitamina B₂) consiste en un núcleo de dimetilisoaloxazina unido al ribitol a través de un grupo alcohol. Las dos formas biológicamente activas de la vitamina B₂ son flavina mononucleótido (FMN) y flavina adenina dinucleótido (FAD), cuyas estructuras constan en la **Figura 1.7**. FMN y FAD son capaces de aceptar reversiblemente dos átomos de hidrógeno, formando FMNH₂ o FADH₂ (**Figura 8.11**). FMN y FAD se unen fuertemente, algunas veces de forma covalente, a flavoenzimas que catalizan la oxidación o la reducción de un sustrato. En los alimentos ingeridos, FMN y FAD son hidrolizados en la parte superior del intestino para liberar la riboflavina. La riboflavina es absorbida por procesos activos y transportada por la sangre a los tejidos-blancos en asociación con albúmina. Una vez en la célula, la riboflavina es convertida en FMN utilizando un ATP en reacción catalizada por la enzima flavoquinasa. Después, el FMN se combina con una segunda molécula de ATP para formar FAD en reacción catalizada por la enzima FAD pirofosforilasa. La orina es la principal vía de excreción de la riboflavina y del FMN, aunque FAD puede ser excretado en la bilis. La forma libre de la riboflavina constituye menos del 5% de las flavinas en el organismo, mientras que del 70% al 90% está en la forma de FAD. Los requerimientos de riboflavina no son considerados en rumiantes por causa de su

síntesis microbiana ruminal y en los monogástricos son del orden de 2,0 a 4,0 ppm (materia seca). Fuentes de riboflavina se encuentran en las plantas verdes, levaduras, hongos y algunas bacterias.

Funciones de la riboflavina

Las formas activas de la riboflavina, principalmente el FAD, participan como activadores de más de cien enzimas que catalizan reacciones de oxidación-reducción. FMN y FAD actúan como grupos prostéticos (no proteicos) de muchas flavoenzimas. Su participación en el metabolismo es fundamental para la oxidación de sustratos y generación de energía (ATP), presentando alternativa oxidación y reducción. Algunas flavoenzimas contienen metales (Fe, Mo, Cu, Zn) que participan en reacciones de transferencia de electrones. Las cuarenta flavoenzimas conocidas han sido clasificadas en tres grupos: (1) NADH₂ deshidrogenasas que tienen como sustrato NAD reducida y como receptor de electrones enzimas del sistema citocromo, en la cadena de transporte de electrones, fundamental en la generación de ATP; (2) oxidasas que aceptan electrones de sustratos reducidos y los transfieren al oxígeno para después reducir el O₂ a H₂O₂; (3) deshidrogenasas que aceptan electrones de sustratos reducidos y los transfieren al sistema citocromo. La riboflavina participa como factor esencial en el metabolismo de los aminoácidos, siendo parte de las oxidasas que oxidan α -aminoácidos y los convierten en su correspondiente α -cetoácido, liberando amonio. Una FMN oxidasa es necesaria para la conversión de piridoxina fosforilada (vitamina B₆) en una coenzima funcional. Esto significa que una deficiencia de riboflavina puede también causar deficiencia de vitamina B₆. La riboflavina desempeña función importante en la absorción intestinal de hierro. La riboflavina es necesaria en el metabolismo de los ácidos grasos, tanto para la oxidación (FAD acil-CoA-deshidrogenasa) como para la síntesis a partir de acetato (FMN flavoproteína). Parece que la riboflavina es necesaria para la regeneración de glutatión reducido en los eritrocitos, de forma que su deficiencia torna las membranas eritrocíticas más vulnerables al estrés oxidativo.

Deficiencia de riboflavina

Tanto los humanos como los animales no pueden sintetizar riboflavina en los tejidos; deben, por tanto,



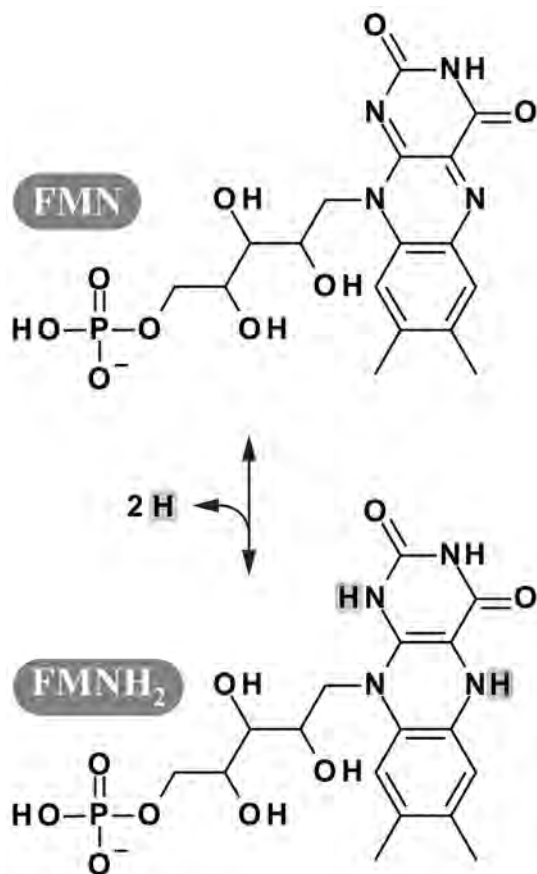


Figura 8.11 Reacción reversible de reducción de la flavina-mononucleótido (FMN) a FMNH₂

La flavina-adenina-dinucleótido (FAD) participa en reacción semejante, con la formación reversible de FADH₂.

ingerirla en la alimentación o adquirirla por síntesis microbiana intestinal. En este sentido, los rumiantes son mucho más eficientes que los monogástricos, no precisan de requerimientos nutricionales porque los microorganismos del rumen sintetizan cantidades adecuadas de riboflavina. Los lactantes en general no sufren esta deficiencia, pues la leche constituye una buena fuente de riboflavina. En todas las especies la deficiencia se manifiesta por una tasa de crecimiento disminuida, inflamación de la mucosa oral, pérdida de pelo y producción excesiva de lágrimas y saliva. Otros signos incluyen anorexia, diarrea, dermatitis, queilosis (fisuras en la comisura labial) y glositis (la lengua parece lisa y púrpura). Las dietas típicas suministradas a cerdos y pollos, principalmente a base de granos, pueden ser marginales en deficiencia de riboflavina. Cerdos jóvenes en crecimiento son más vulnerables y presentan anorexia, bajo crecimiento, pelo áspero,

alopecia y cojera; ocasionalmente también acompañan neutrofilia y disminución de la respuesta inmune. En las cerdas la deficiencia de riboflavina se manifiesta con fallas reproductivas. En pollos aparece una típica condición denominada ‘parálisis de dedos torcidos’, en casos de severa deficiencia, en que el animal camina sobre los jarretes con los dedos curvados hacia dentro. También en pollos la deficiencia de riboflavina causa atraso del crecimiento, diarrea y alta mortalidad en las primeras semanas de vida. En gallinas de postura disminuye la eclosabilidad y la producción de huevos, en esta especie la medición de riboflavina en la ovoalbúmina es un excelente indicador del estatus de riboflavina (debe estar entre 2-3 ppm). El método bioquímico más adecuado para detectar deficiencia de riboflavina es medir la actividad de la FAD-enzima glutatión reductasa en los eritrocitos.

Toxicidad de la riboflavina

La riboflavina es una vitamina que tiene muy poca toxicidad. Cantidades de riboflavina en la dieta de hasta cien veces los requerimientos diarios en ratas pueden ser toleradas sin problema. Cuando dosis elevadas son suministradas por vía oral, apenas una pequeña fracción se absorbe y la mayoría es excretada por las heces. Esto ocurre porque el sistema de absorción de riboflavina vía intestinal es rápidamente saturado, además de que la capacidad para almacenar la vitamina en los tejidos es limitada. La administración parenteral de riboflavina puede alcanzar toxicidad con dosis de 600 mg/kg de peso en ratas. En esos casos ocurre anuria y acúmulo de cristales en los túbulos renales.

Niacina (vitamina B₃)

La niacina o ácido nicotínico (vitamina B₃) es un derivado sustituto de la piridina (**Figura 8.12**).

Las formas biológicamente activas de la coenzima son nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y su derivado fosforilado nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), cuyas estructuras constan en la **Figura 1.6**. La nicotinamida es rápidamente desaminada en el organismo y, de esa forma, equivale nutricionalmente al ácido nicotínico. La niacina se encuentra en cereales, granos, leche y carne, especialmente en el hígado. En rigor, la niacina no es una vitamina (compuesto esencial que necesita ser incorporado en la dieta), pues ella puede

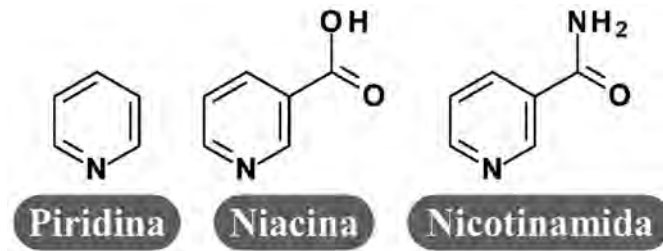


Figura 8.12 Estructuras de la niacina (ácido nicotínico) y de la nicotinamida

ser sintetizada en el organismo a partir de triptófano (Trp). No obstante, la conversión de Trp en niacina es relativamente ineficiente y solo ocurre después de que los requerimientos de Trp están cubiertos. Por otro lado, la biosíntesis de niacina necesita de tiamina, riboflavina y piridoxina. Así, en términos prácticos, tanto la niacina como el Trp son esenciales y deben estar en la dieta. Los requerimientos de niacina varían ampliamente dependiendo de la disponibilidad de Trp y la capacidad de convertir Trp en niacina. En los rumiantes no se consideran requerimientos, pues ellos obtienen la niacina por medio de síntesis microbiana ruminal, salvo en los rumiantes jóvenes y en vacas lecheras de alta producción, que requieren consumo de fuentes de niacina y Trp (6 g de niacina/vaca/día). Los caballos tampoco tienen requerimientos, pues sintetizan la niacina en las bacterias del tracto digestivo inferior y poseen buena capacidad de síntesis de niacina a partir del Trp. En las demás especies los requerimientos de niacina varían entre 20 y 40 ppm en dieta (MS).

Funciones de la niacina

La principal función de la niacina está en la formación de las coenzimas NAD y NADP, las cuales actúan en reacciones de oxidación-reducción, comprometidas en el suministro de energía dentro del metabolismo animal. En esas relaciones la coenzima sufre reducción del anillo piridina por la incorporación de un ion hidruro (átomo de hidrógeno + un par de electrones: H⁻). Las formas reducidas de NAD y NADP son NADH y NADPH, respectivamente (**Figura 1.6**), que participan en por lo menos doscientas reacciones en el metabolismo de glúcidos, ácidos grasos y aminoácidos, de fundamental importancia, sobre todo en los tejidos cutáneo, gastrointestinal y nervioso. NAD es una

coenzima receptora de electrones en las reacciones de oxidación de los nutrientes y después sirve como donadora de electrones en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, donde se realiza la síntesis de ATP. Esto significa que NAD es un compuesto intermediario entre los procesos de oxidación, en el catabolismo de los nutrientes, y los procesos de transferencia de electrones hasta el O₂ en la producción de ATP. Muchas enzimas que participan en procesos de óxido-reducción son específicas en utilizar la coenzima NADP, como en el caso de la vía de las pentosas fosfato y en la síntesis de los ácidos grasos. Tanto NAD como NADP están involucradas en la síntesis y degradación de aminoácidos. Poli ADP-ribosa son moléculas niacina-dependientes que participan en la modificación postraduccional de proteínas nucleares. Las proteínas poli ADP-ribosiladas parecen funcionar en la reparación y replicación de DNA, así como en la diferenciación celular. La deficiencia severa de niacina puede aumentar la susceptibilidad al daño oxidativo sobre el DNA debido a poca disponibilidad de NAD.

Deficiencia de niacina

La deficiencia de niacina se caracteriza por trastornos en la piel y en el tracto gastrointestinal, con signos como pérdida de apetito, crecimiento retardado, debilidad, dermatitis, desórdenes digestivos y diarrea. Uso de dietas a base de maíz pueden ser inductoras de deficiencia por el bajo contenido de Trp y niacina en este cereal. La deficiencia de niacina causa pelagra en humanos, una enfermedad presente en la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Los signos de evolución de la pelagra comprenden dermatitis, diarrea, demencia y, si no es tratada, muerte. La enfermedad llamada 'lengua negra' es consecuencia de deficiencia de niacina en aves y



perros, y consiste en inflamación de la lengua y la cavidad bucal que lleva a crecimiento retardado por disminución del consumo de alimento. En los perros un signo característico es escurrir saliva gruesa y viscosa, debido a glositis y gingivitis. Deficiencia no corregida puede llevar a deshidratación severa, emaciación y muerte. Debido a prurito cutáneo, pueden desarrollar dermatitis traumática.

En el gato no ocurre síntesis de niacina a partir de Trp, siendo dependientes de la inclusión de esta vitamina en la dieta. En la deficiencia presentan signos clínicos similares a los presentados por el perro. En humanos la cantidad de NAD en los eritrocitos se considera un buen indicador del estatus de niacina. La suplementación de niacina en bovinos puede ser benéfica, principalmente en animales estresados (transporte), durante el período posparto y en vacas con cetosis subclínica.

Toxicidad de la niacina

Pueden ocurrir efectos tóxicos de niacina en niveles más allá de los requerimientos (entre diez y veinte veces). La nicotinamida es dos a tres veces más tóxica que el ácido nicotínico. Administración de elevadas dosis de ácido nicotínico en humanos pueden causar vasodilatación, prurito, sensación de calor, náusea, vómito y lesiones cutáneas. En perros, dosis de 2 g de ácido nicotínico por día producen signos de heces sanguinolentas, convulsiones y muerte.

Piridoxina (vitamina B₆)

La vitamina B₆ es un término colectivo para piridoxina, piridoxal y piridoxamina (**Figura 1.10**), todos derivados de la piridina con actividad bioquímica equivalente. Ellos difieren apenas en la naturaleza del grupo funcional unido al anillo. La piridoxina ocurre principalmente en las plantas, mientras que el piridoxal y la piridoxamina son encontrados en alimentos de origen animal. La mayoría de las dietas para animales contiene cantidades adecuadas de vitamina B₆, pero en algunas condiciones pueden ocurrir deficiencias, sobre todo en aves y cerdos. La forma coenzimática de la vitamina B₆ es el piridoxal fosfato (PLP). Los rumiantes y los equinos obtienen vitamina B₆ a partir de síntesis microbiana ruminal o intestinal, respectivamente, y los requerimientos en monogástricos son del orden de 2 a 4 ppm en la dieta (MS).

Funciones de la piridoxina

Los tres compuestos relacionados con la piridoxina pueden servir como precursores de la coenzima biológicamente activa, PLP, que funciona como una coenzima para un gran número de enzimas (en torno de sesenta), particularmente aquellas que catalizan reacciones conteniendo aminoácidos, como coenzima de reacciones de transaminación, descarboxilación y racemización de aminoácidos. La mayoría de las enzimas dependientes de vitamina B₆ son las transaminasas, las cuales usan α -cetoglutarato como el compuesto receptor de grupos amina. Las aminotransferasas son específicas para pares específicos de aminoácidos y cetoácidos (en las reacciones llamadas *ping-pong*). Ellas representan una importante conexión entre el metabolismo de aminoácidos, glúcidos, ácidos grasos, y en el ciclo de Krebs. También PLP participa en reacciones de descarboxilación no oxidativa, convirtiendo aminoácidos en sus aminas correspondientes (por ejemplo, histamina, serotonina, taurina, γ -aminobutírico, etanolamina), que actúan en eventos fisiológicos relacionados con el metabolismo hormonal y como componentes de fosfolípidos y sales biliares. Adicionalmente, la vitamina B₆ participa en las siguientes funciones: síntesis de niacina (a partir de Trp), formación de ácido δ -aminolevulínico (primer paso de la síntesis de porfirina), conversión de ácido linoleico en araquidónico, síntesis de adrenalina y noradrenalina, incorporación de hierro en el grupo hemo, transporte de aminoácidos y formación de anticuerpos.

Deficiencia de piridoxina

Dada la función en la importante actividad de la piridoxina en el metabolismo de aminoácidos y proteínas, una deficiencia lleva a menor retención de nitrógeno y pobre utilización de las proteínas de la dieta, con excesiva excreción de nitrógeno. Es posible observar retardo en el crecimiento, dermatitis, convulsiones, anemia y alopecia. La deficiencia de vitamina B₆ es rara vez vista en animales, pues la mayoría de las dietas posee adecuadas cantidades de ella. Los rumiantes y los equinos prácticamente no sufren de dicha deficiencia. No obstante, ganado estresado, por ejemplo, debido al transporte de larga distancia, puede sufrir disminución de vitamina B₆. En el caso de los equinos, a pesar de no sufrir deficiencia en condiciones normales, es recomendable suministrar

una suplementación de vitamina B₆ en situaciones de entrenamiento o intensa actividad.

En general, la deficiencia de vitamina B₆ está caracterizada por baja respuesta inmune humoral y celular. En cerdos, caninos y felinos afectados por deficiencia severa de vitamina B₆ es posible hallar signos como bajo apetito y crecimiento, anemia microcítica hipocrómica, esteatosis hepática, pelo áspero, dermatitis y edema subcutáneo. Situaciones avanzadas pueden causar degeneración de nervios periféricos, manifestada por desórdenes del movimiento, ataxia y, al final, convulsiones. En las aves es típica la postura de alas extendidas y cabeza apoyada en el piso. En deficiencia severa los pollos se vuelven excitables, con movimientos sin sentido, que terminan en convulsiones violentas y muerte, lo que hace necesaria la diferenciación con encefalomalacia. Anemia y depresión de inmunoglobulinas M y G también son signos frecuentes en aves con deficiencia de vitamina B₆. La medición en la forma fosforilada de la vitamina B₆ (PLP) en el plasma puede ser una buena herramienta diagnóstica para determinar el estatus de esta vitamina en el organismo.

Toxicidad de la piridoxina

Como las demás vitaminas del complejo B, la vitamina B₆ exhibe una toxicidad muy baja; sin embargo, dosis excesivas de vitamina B₆ pueden causar signos clínicos relacionados con el sistema nervioso periférico, tales como alteraciones de la marcha, incoordinación motora, convulsiones, parálisis y muerte. El piridoxal es dos veces más tóxico que la piridoxina o la piridoxamina.

Ácido pantoténico

Los huevos, el hígado y las levaduras son las más importantes fuentes de ácido pantoténico (vitamina B₅), aunque la vitamina está ampliamente distribuida en todos los alimentos. No se reconocen deficiencias de ácido pantoténico en rumiantes debido a su síntesis en el rumen. En monogástricos son más frecuentes las deficiencias en cerdos y aves. Los requerimientos en estas especies son del orden de 10 a 12 ppm en dieta (MS). El ácido pantoténico es una amida compuesta de ácido pantoico unido a β-alanina (**Figura 1.9**).

El ácido pantoténico puede ser encontrado en forma libre o unida, principalmente como coenzima

A o como transportador de grupos acilo (ACP). Para ser absorbido en el intestino debe estar en la forma libre. En todos los tejidos el ácido pantoténico puede ser convertido en coenzima A o en otros compuestos en que la vitamina es grupo funcional. La mayoría del ácido pantoténico en la sangre se encuentra en los eritrocitos como coenzima A, pero en el plasma existe en su forma libre.

Funciones del ácido pantoténico

El ácido pantoténico es un componente de la coenzima A (**Figura 1.9**) que contiene, además del ácido pantoténico, una molécula de ADP en un extremo y una de β-mercaptoetilamina en el otro. Esta última posee un grupo tiol (SH) que constituye el sitio activo de la vitamina y actúa en la transferencia de grupos acilo. El grupo tiol de la coenzima A (CoA) transporta compuestos acilo como ésteres de tiol activados. Ejemplos de enzimas que tienen las coenzimas del ácido pantoténico como cofactor (con su respectiva forma activa) incluyen: piruvato deshidrogenasa (CoA), α-cetoglutarato deshidrogenasa (CoA), ácido graso oxidasa (CoA), ácido graso sintetasa (ACP), propionil-CoA carboxilasa (CoA) y acetil-CoA sintetasa (fosfopanteteína). Esas coenzimas participan en más de cien vías metabólicas, presentes en el catabolismo de glúcidos, proteínas y lípidos, y la síntesis de lípidos, neurotransmisores, hormonas esteroides, porfirinas y hemoglobina. La función más importante de la CoA es actuar en el transporte de ácidos carboxílicos, los cuales tienen el potencial de transferirse a otros grupos que, estando en la forma unida a la CoA, se tornan 'activos'. La forma más común es la que une el ácido acético para formar acetil-CoA, compuesto común de rutas catabólicas y anabólicas, cuya actividad fundamental se lleva a cabo en el ciclo de Krebs. La proteína transportadora de grupos acilo (ACP) reemplaza a la CoA durante el proceso de síntesis de ácidos grasos. El ácido pantoténico también estimula la formación de anticuerpos a través de la incorporación de aminoácidos en las inmunoglobulinas.

Deficiencia de ácido pantoténico

La deficiencia de ácido pantoténico produce, en general, los siguientes signos: retardo del crecimiento y en la eficiencia de conversión de alimento, lesiones en la piel, trastornos del sistema nervioso, desórdenes gastrointestinales, inhibición de la formación de



anticuerpos y disminución de la función adrenal. En cerdos es característico ocurrir desórdenes del sistema locomotor; en condiciones severas se aprecia ‘paso militar o de ganso’ y con el avance del problema pueden caer o sentarse en ‘posición de perro’. El problema ocurre por desmielinización de los nervios braquial y ciático. En las cerdas ocurre falla en la fertilidad. En las aves la deficiencia de ácido pantoténico se caracteriza por baja producción y eclosabilidad de huevos, además de dermatitis, problemas de locomoción, anomalías en el plumaje e inflamación de los párpados, haciendo que los ojos queden pegados. En perros se observa apetito errático, pérdida de peso, baja respuesta inmune y disminución de colesterol y lípidos en la sangre.

Toxicidad del ácido pantoténico

Como la mayoría de las vitaminas del complejo B, el ácido pantoténico no presenta toxicidad conocida en dosis relativamente elevadas. En ratas se observa daño hepático con dosis de cien veces el requerimiento nutricional.

Biotina

Por muchos años se pensó que la biotina no era un compuesto esencial debido a su amplia distribución en los alimentos y a su síntesis por la microflora intestinal. No obstante, el hallazgo de lesiones en piel y pérdida de pelo en animales y personas que consumían grandes cantidades de huevo crudo llevó a identificar un compuesto antagonista de la biotina (avidina) y a revisar la esencialidad de esta vitamina. La avidina es una proteína termolábil, secretada por el oviducto de las aves, que se encuentra en la clara del huevo.

La biotina es una molécula orgánica nitrogenada con un núcleo de azufre y grupo funcional carboxílico (**Figura 1.14**). Puede existir en forma libre (biotina) o ligada a proteínas (biocitina) a través del grupo carboxilo de un aminoácido, por lo general lisina. Está presente en muchos alimentos y debe ser absorbida en la forma libre en el intestino, para lo cual cuenta con una enzima de origen pancreático e intestinal llamada biotinidasa, que rompe la unión presente en la biocitina. Rumiantes y equinos no poseen requerimientos de biotina debido a la síntesis de esta vitamina por las bacterias del tracto intestinal. En las demás especies los requerimientos rondan 0,1-0,2 ppm en la dieta (MS). Los pavos tienen mayores requerimientos que los pollos.

Funciones de la biotina

La biotina es una coenzima en las reacciones de carboxilación, en las que sirve como cargador del dióxido de carbono activado. La biotina se une covalentemente al grupo ϵ -amino de residuos de lisina en las enzimas dependientes de biotina. La biotina constituye un grupo prostético de varias enzimas participantes en reacciones de carboxilación. Las más importantes de esas enzimas son la piruvato carboxilasa, que cataliza la conversión del piruvato en oxalacetato y participa de forma esencial en la vía de gluconeogénesis (**Figura 8.13**); la acetil-CoA carboxilasa, que cataliza la conversión del acetil-CoA en malonil-CoA y participa en la biosíntesis de ácidos grasos (**Figura 4.10**), y la propionil-CoA carboxilasa, que produce metilmalonil-CoA, esencial en el aprovechamiento de propionato para la gluconeogénesis en los rumiantes y de ácidos grasos de número impar de carbonos en todas las especies animales. En el metabolismo de los glúcidos la biotina participa como coenzima en las siguientes reacciones: carboxilación de piruvato a oxalacetato, conversión de malato a piruvato, interconversión de succinato a propionato y conversión de oxalosuccinato a α -cetoglutarato. En el metabolismo nitrogenado la biotina participa en reacciones de síntesis proteica, desaminación de aminoácidos, síntesis de purina y metabolismo de los ácidos nucleicos. En el metabolismo de los ácidos grasos participa en la primera reacción de síntesis como coenzima de la acetil-CoA carboxilasa que convierte acetil-CoA en malonil-CoA. La biotina es requerida en la síntesis de ácidos grasos insaturados de cadena larga. En la deficiencia de biotina está comprometida la síntesis de ácido araquidónico y, por tanto, de prostaglandinas.

Deficiencia de biotina

A pesar de que la biotina es esencial para el funcionamiento normal de adrenal, tiroides, tracto reproductivo y sistema nervioso, el signo clínico más característico de su deficiencia es la dermatitis. Los casos de deficiencia son raros porque la vitamina está ampliamente distribuida en los alimentos y una gran proporción de las necesidades de biotina es suplida por las bacterias intestinales. En vacas lecheras, casos de deficiencia son relatados esporádicamente, donde se observan lesiones en los cascos debido a falla en la síntesis de proteína de la camada granular en la suela del casco. En cerdos han sido relatados casos

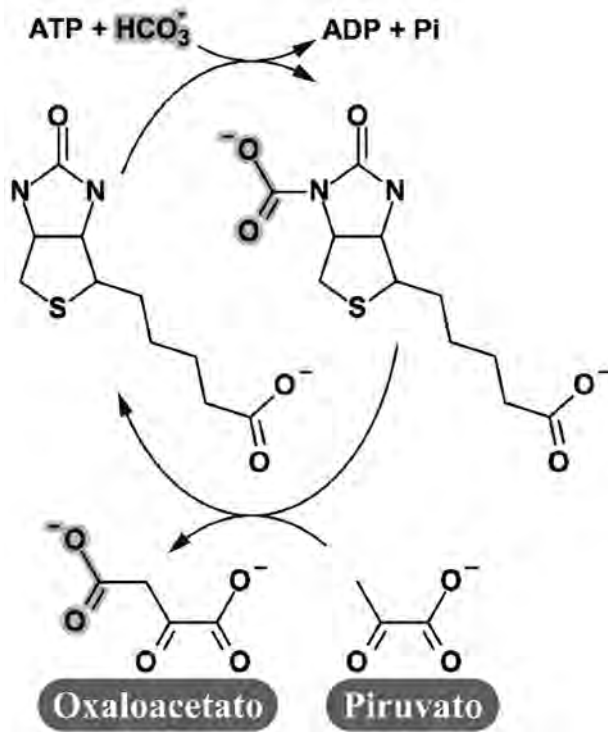


Figura 8.13 Reacción de carboxilación del piruvato dependiente de biotina

En una primera etapa la biotina se carboxila usando el ion bicarbonato y, después, el grupo carboxilo se transfiere al piruvato, formando oxaloacetato.

de deficiencia de biotina por uso de sulfatidina o clara de huevo crudo. En el primer caso por depresión de la microflora intestinal y en el segundo por efecto antagónico de la avidina sobre la biotina. También puede ocurrir deficiencia en presencia de estreptavidina, proteína proveniente de la actinobacteria *Streptomyces avidinii*, que se une a la biotina con mucha avidéz, inviabilizando su utilización. La bacteria está presente en el suelo, en alimentos mohosos y en excrementos. Los signos clínicos de deficiencia de biotina en cerdos se caracterizan por alopecia, dermatitis, úlceras cutáneas, inflamación de la mucosa oral y lesiones de los cascos (rajaduras), además de crecimiento retardado y perjuicio en la conversión alimentaria. En aves los signos de deficiencia son crecimiento reducido e ineficiente conversión, además de dermatitis, problemas de plumaje (plumas quebradas), deformaciones en piernas y picos e inflamación de los párpados. Los signos en aves son similares a la deficiencia de ácido pantoténico, pero ante la deficiencia de biotina primero aparecen las lesiones en las piernas y después en

pico y ojos, mientras que ante la deficiencia de ácido pantoténico aparecen primero los problemas en los ojos y solo en casos severos se observan problemas en las piernas. La deficiencia de biotina en aves puede causar perosis, signo típico cuando hay deficiencia severa de manganeso. En perros la deficiencia de biotina se manifiesta por pelo sin brillo y quebradizo, dermatitis y prurito. En gatos se observa diarrea sanguinolenta, anorexia y emaciación, además de dermatitis, alopecia e hipersalivación.

Toxicidad de la biotina

La biotina aparentemente no es tóxica, aun en grandes dosis. En cerdos y aves, especies en las que se suele suplementar esta vitamina, son indicados niveles de tolerancia de hasta diez veces los requerimientos. La suplementación de esta vitamina debe ser realizada con buen criterio, debido a ser una de las vitaminas más caras.

Ácido fólico

La deficiencia de ácido fólico (folacina) es más relatada en mujeres grávidas como factor de prevención de anemia megaloblástica, enfermedades cardiovasculares y defectos de la médula espinal en fetos, como espina bífida y anencefalia. En animales las necesidades de folacina son suplidas por los alimentos y la síntesis bacteriana intestinal. La folacina está ampliamente distribuida en los alimentos, sobre todo las carnes. Aves y cerdos pueden requerir suplementación de folacina según determinadas condiciones, como en alimentos conteniendo sulfas o granos contaminados con hongos. Las células cancerosas, debido a su rápido crecimiento, tienen mayores necesidades de folacina, hecho que motiva el uso de drogas inhibitoras de la síntesis de folacina en terapia oncológica química (metotrexate y 5-fluorouracila).

La estructura de la folacina tiene tres partes diferenciadas (**Figura 1.15**): un núcleo de pteridina, una molécula de ácido p-aminobenzoico (PABA) y una molécula de glutamato. En los alimentos naturales pueden existir de uno a nueve residuos de glutamato en su estructura. En la forma sintética existe apenas un residuo. Después de ser absorbido en el intestino, el ácido fólico es reducido a su forma activa, el tetrahidrofolato (THF o H_4 folato) en los lisosomas, por la enzima H_2 folato-reductasa. En la circulación,

la vitamina se encuentra como N⁵-metil-H₄folato. Dentro de las células el H₄folato aparece en la forma poliglutámica, que es biológicamente más potente y es, de esa forma, almacenado en el hígado. Los inhibidores de la acción de folacina usados como drogas anticancerígenas actúan bloqueando la conversión del ácido fólico a H₄folato o bloqueando la transferencia de unidades de carbono del H₄folato a las moléculas receptoras. Los requerimientos de folacina son desconocidos para rumiantes y equinos debido a la síntesis microbiana intestinal. En las demás especies son del orden de 0,2 a 1,3 ppm en la dieta (MS), y mayor en cerdas gestantes. En todas las especies las necesidades de folacina aumentan durante la lactación y la gestación.

Funciones del ácido fólico

La forma activa del ácido fólico es el ácido 5,6,7,8-tetrahidrofolato (**Figura 1.15**), el cual actúa en la transferencia de unidades de carbono en varias reacciones de síntesis de lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, hormonas y neurotransmisores.

Las unidades de C pueden ser grupos metilo, metileno y formilo. Una importante reacción es la transferencia de unidades simples de C desde la serina al THF para formar 5-metil-THF. Este compuesto suministra los grupos metilo para la homocisteína, paso necesario en la síntesis de metionina. Otras transferencias de grupos metilo son esenciales en la síntesis de purinas y pirimidinas, en la formación de ácidos nucleicos, y se resalta la importancia de la folacina en la reproducción y multiplicación celular, efecto que es más notorio en tejidos de rápido crecimiento. El THF también participa en la interconversión de serina y glicina, en la degradación de histidina y en la síntesis de grupos metilo para compuestos como metionina, colina y timina. La actividad de esta vitamina es necesaria en la hematopoyesis, en la manutención del sistema inmune y en la función exocrina del páncreas. La vitamina B₁₂ está estrechamente ligada a la acción de la folacina, pues regula la proporción de grupos metilo a ser transferidos por el THF y además es necesaria para el transporte de metil THF a través de las membranas.

Deficiencia de ácido fólico

Una dieta sin folato puede causar una deficiencia en pocas semanas. El principal resultado de la deficiencia de

ácido fólico es la anemia megaloblástica (macrocítica) y leucopenia, causadas por disminuir la síntesis de purinas y pirimidinas, lo que lleva a incapacidad de las células sanguíneas precursoras para producir DNA y, por lo tanto, para dividirse. Los tejidos más afectados por la deficiencia de ácido fólico son aquellos de rápida tasa de crecimiento o regeneración, como epitelio gastrointestinal, epidermis y médula ósea. En los rumiantes las bacterias ruminales suplen las necesidades de folacina. No obstante, animales jóvenes pueden sufrir deficiencias, las cuales se manifiestan por leucopenia, con predisposición a sufrir infecciones que pueden causar diarrea, neumonía y muerte. En cerdas gestantes con deficiencia de folacina ocurre mortalidad embrionaria o disminución de la camada. Las aves son tal vez la especie que más sufre con dietas deficientes de folacina, en esos casos ocurre una severa anemia megaloblástica, bajo crecimiento y poca eficiencia alimentaria, además de problemas en el plumaje, que sufre descoloración, baja producción de huevos, escasa eclosabilidad y hasta perosis. En humanos la deficiencia de folacina es la deficiencia vitamínica más común, se la halla muy asociada a condiciones de pobreza y mala nutrición.

Toxicidad del ácido fólico

La folacina es considerada una vitamina no tóxica.

Cianocobalamina

La cianocobalamina (vitamina B₁₂) posee algunas características que la hacen única entre las demás: es la más potente de las vitaminas con bajas cantidades requeridas, es sintetizada solo por microorganismos (de forma que no se encuentra en los vegetales) y tiene en su estructura un núcleo de cobalto. Los animales obtienen la vitamina preformada a partir de su flora bacteriana natural o por la ingestión de alimentos derivados de otros animales. La cianocobalamina está presente en cantidades apreciables en el hígado, la leche, los huevos, camarones frescos y carne de cerdo y aves. La estructura de la vitamina B₁₂ recuerda a la de la porfirina, con cuatro núcleos pirrólicos unidos entre sí con átomos de nitrógeno en cada núcleo coordinados a un átomo de cobalto. La estructura básica tetrapirrólica aquí recibe el nombre de núcleo de corrina, acoplada abajo con un nucleótido y arriba con un cianuro, lo que le da el nombre de cianocobalamina (**Figura 8.14**). La forma activa de la vitamina B₁₂ es la coenzima

B₁₂ (**Figura 1.12**), que puede estar en dos formas: la cobamamida o adenosilcobalamina, en la cual el cianuro es reemplazado por la 5'-desoxiadenosina, y la metilcobalamina, en la que el cianuro es reemplazado por un grupo metilo.

La vitamina B₁₂ precisa de compuestos que se unen a ella para poder ser absorbida en el intestino. Inicialmente, en el estómago, por efecto del bajo pH y las peptidasas, la B₁₂ es liberada y posteriormente ligada a un factor no intrínseco, secretado por la saliva, conocido como cobalofilina. De esa forma ingresa al intestino, donde el medio alcalino y las proteasas pancreáticas liberan la B₁₂ de la cobalofilina para unirse a un factor intrínseco. Insuficiencia pancreática puede causar baja absorción y deficiencia de B₁₂. El

factor intrínseco es una glucoproteína secretada por las células parietales del estómago y la unión de la vitamina B₁₂ a este factor es indispensable para su absorción en el íleo. Después de absorbida la vitamina B₁₂ es transportada al sistema portal por otras proteínas conocidas como transcobalaminas, de las cuales han sido identificados los tipos I, II y III.

En forma sucinta, para la correcta absorción de vitamina B₁₂ son necesarios los siguientes requisitos: adecuada cantidad de vitamina B₁₂ en la dieta, normal función gástrica para liberar la vitamina B₁₂ de las proteínas en la dieta, normal producción de cobalofilina en la saliva y de factor intrínseco en el estómago, normal función pancreática para liberar la vitamina B₁₂ del factor intrínseco y normal función

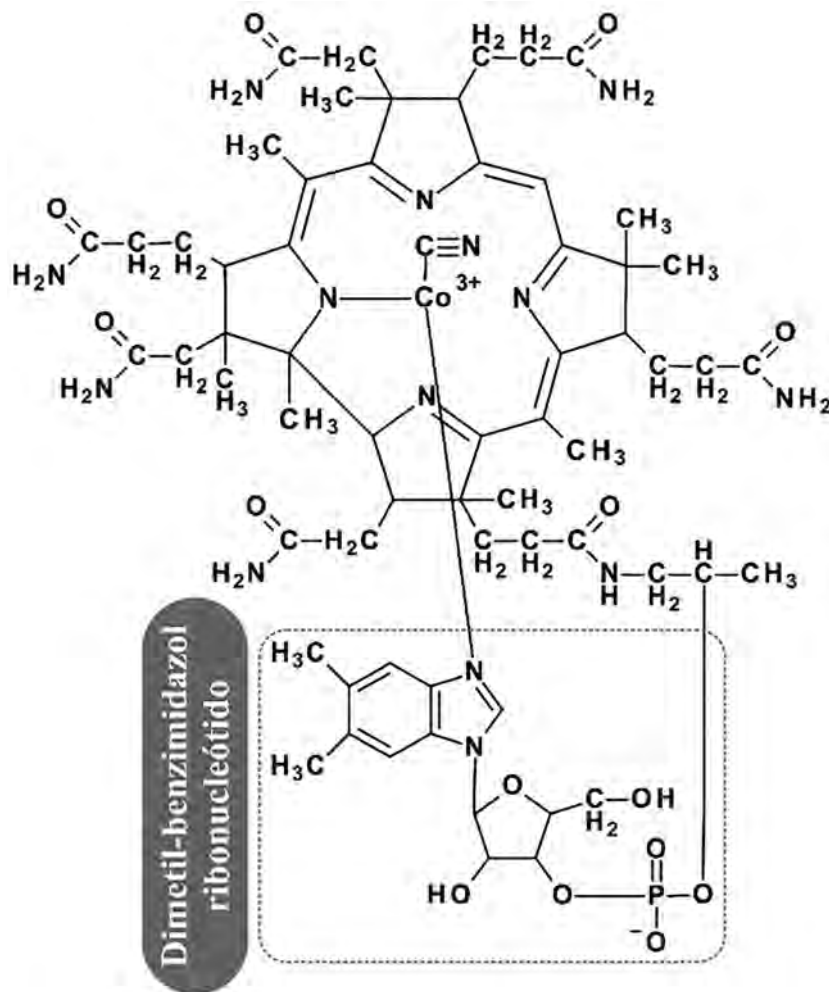


Figura 8.14 Estructura de la vitamina B₁₂

Consultar la Figura 1.12 para la estructura de la coenzima B₁₂ (cobamamida).

absortiva del íleo (receptores). En los rumiantes la producción de vitamina B₁₂ es garantizada por las bacterias ruminales siempre y cuando tengan fuente de cobalto. Apenas 3% del cobalto de la dieta es convertido en vitamina B₁₂ en el rumen, y del total de esta vitamina producida apenas del 1% al 3% es absorbida en el íleo, pero es cantidad suficiente para las necesidades del animal. El principal órgano de almacenamiento de la vitamina B₁₂ es el hígado, donde también se realiza la transformación para las formas activas coenzimáticas.

Los requerimientos de vitamina B₁₂ son muy bajos (del orden de ppb en la dieta), lo que la hace la vitamina más potente. Por lo general los requerimientos en animales monogástricos son de 9 a 26 ppb en la dieta (MS), siendo mayores en perros y gatos y menores en las aves. En los rumiantes es esencial la disponibilidad de cobalto en el alimento. Concentraciones de cobalto en el suelo menores de 2 ppm son consideradas deficitarias para rumiantes. Se deben prever situaciones de alta pluviosidad y rápido crecimiento de las plantas como factores que pueden diluir la cantidad de cobalto en las plantas y llegar a ser deficitario para los animales. Se sabe también que el cobalto es necesario para las bacterias fijadoras de nitrógeno en las raíces de las leguminosas.

Funciones de la cianocobalamina

La vitamina B₁₂ actúa, en su forma coenzimática, en el metabolismo de aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos, ácidos grasos y glúcidos. En los animales la coenzima B₁₂ es necesaria para la actividad de tres enzimas: metilmalonil-CoA mutasa y leucina mutasa (en la forma de adenosilcobalamina) y metionina sintetasa (en la forma de metilcobalamina). En los animales rumiantes la reacción de la metilmalonil-CoA mutasa es indispensable para la conversión del propionato (proveniente de la fermentación de glúcidos en el rumen) hasta succinil-CoA, como fuente de glucosa (ruta de gluconeogénesis, **Figura 5.16**).

Animales rumiantes con deficiencia de cobalto y, por tanto, de vitamina B₁₂, sufren de hipoglucemia y desencadenan signos de anorexia, debilitamiento y bajo desempeño. En esos casos la aplicación parenteral de vitamina B₁₂ mejora el apetito en pocas horas y el suministro de cobalto vía oral lleva a mejora en siete a diez días. Esta reacción también cobra importancia

en la degradación de algunos aminoácidos y en la utilización de ácidos grasos con número impar de átomos de carbono.

En la deficiencia de vitamina B₁₂, ácidos grasos anormales se acumulan y son incorporados a las membranas celulares, incluyendo las del sistema nervioso. Eso puede contribuir para algunas manifestaciones neurológicas por deficiencia de la vitamina B₁₂. Los efectos de deficiencia de cobalamina son más pronunciados en células que se dividen rápidamente, tales como el tejido eritropoyético de la médula ósea y las células de la mucosa intestinal. Esos tejidos necesitan de las formas N⁵-N¹⁰-metileno y N¹⁰-formil del tetra-hidrofolato (THF) para la síntesis de nucleótidos, necesarios en la replicación del DNA. En la deficiencia de vitamina B₁₂ la forma N⁵-metil-THF no es usada de manera eficiente. Una vez que la forma metilada no puede ser convertida directamente en otras formas de THF, la forma N⁵-metil se acumula, al paso que los niveles de las demás formas disminuyen. Así, puede ocurrir deficiencia de formas de THF necesarias para la síntesis de purinas y timina, resultando en signos de anemia megaloblástica (anemia perniciosa), signo característico en humanos, mas no en animales. El derivado metilo de la coenzima B₁₂ es requerido en la conversión de homocisteína en metionina. Otra función importante de la vitamina B₁₂ es la manutención de los grupos sulfhidrilo (SH) del glutatión en la forma reducida.

Deficiencia de cianocobalamina

En los animales no son encontrados los signos más importantes de deficiencia de vitamina B₁₂, como son anemia megaloblástica (anemia perniciosa) y lesiones neurológicas, a pesar de poderse observar anemia moderada en cerdos y rumiantes. Los signos neurológicos en la deficiencia de B₁₂ ocurren por deficiencia de derivados de H₄folato, necesarios en la síntesis de purinas y dTMP (por tanto de DNA). El deterioro neurológico se debe a la desmielinización progresiva del tejido nervioso. En la deficiencia de B₁₂ ocurre interferencia con la formación de la mielina debido al acúmulo de metilmalonil, el cual es inhibidor competitivo del malonil-CoA, interfiriendo, por tanto, en la síntesis de esfingomielina. En humanos la deficiencia de vitamina B₁₂ está relacionada con la deficiencia de factor intrínseco o dietas estrictamente vegetarianas.

En los rumiantes la deficiencia de cobalto es determinante en casos de deficiencia de vitamina B₁₂, situación conocida como ‘marasmo enzoótico’, caracterizado por anorexia, pelo áspero, engrosamiento de la piel, anemia, emaciación y, eventualmente, muerte, caso en el que no haya tratamiento o cambio en la alimentación. La deficiencia de cobalto ha sido asociada a fotosensibilización en corderos, situación caracterizada por cabeza hinchada, que responde a tratamiento parenteral con vitamina B₁₂. En ocasiones la deficiencia de cobalto puede llevar a cetosis e hígado graso por causa de la extrema deficiencia de energía, una vez esté bloqueada la vía gluconeogénica a partir del propionato ruminal. En cerdos la deficiencia de vitamina B₁₂ lleva a anorexia, pérdida dramática del crecimiento y anemia típicamente microcítica, aunque moderada. También pueden aparecer pelo áspero, vómito y diarrea, al igual que signos neurológicos, como excitabilidad, incoordinación y vocalización. En hembras la deficiencia se manifiesta por reproducción alterada, principalmente fallas del estro, aborto, disminución de las camadas y mortalidad neonatal. En aves la deficiencia de B₁₂ reduce el crecimiento y consumo de alimento, y desmejora la conversión alimentaria. También puede haber signos nerviosos y plumaje defectuoso; puede ocurrir perosis de forma secundaria debido a la falta de colina o metionina como fuentes de grupos metilo. Otros signos encontrados incluyen anemia, erosión de la molleja e infiltración de grasa en corazón, hígado y riñones. En ponederas, la eclosabilidad se ve seriamente reducida. En perros y gatos la deficiencia de B₁₂ se manifiesta en especial por anemia no regenerativa, bajo crecimiento, emaciación, letargo, reproducción comprometida, y en gatos también se observa alta excreción de ácido metilmalónico. En caballos no se relata deficiencia de vitamina B₁₂ debido a su síntesis por las bacterias intestinales y su posterior absorción.

Toxicidad de la cianocobalamina

La suplementación de vitamina B₁₂ no representa riesgo, aun en cantidades elevadas. En rumiantes la necesidad es de cobalto más que de vitamina B₁₂, debido al proceso de síntesis de esta vitamina por las bacterias del rumen. En estos animales puede darse la necesidad de suplementación con cobalto, que no puede exceder de 5 ppm en la dieta. La toxicosis de cobalto produce policitemia moderada, respiración dificultosa y excesiva defecación, micción y salivación.

Colina

Aunque la colina no reúne las condiciones totales de una vitamina (nutriente esencial requerido en pequeñas cantidades que debe ser obtenido en la dieta), ha sido clasificada como vitamina del complejo B. Puede ser sintetizada en el hígado y es requerida en grandes cantidades, una vez que hace parte de la estructura de la mayor parte de los fosfolípidos (más que 50%) de las membranas animales y del neurotransmisor acetilcolina. No es requerida como coenzima. La colina es un amonio ligado a tres grupos metilo que le confieren su capacidad como donadora de grupos metilo, además de estar unida a un grupo hidroxietilo. La acetilcolina es un ácido acético con ligación éster de colina y la lecitina es un fosfoglicérido con una colina unida en el C3 (**Figura 8.15**).

Aunque la colina puede ser sintetizada en los tejidos animales, principalmente en el hígado, podría no haber cantidades suficientes para cubrir las necesidades del organismo cuando sus precursores o mediadores (metionina, vitamina B₁₂ y folacina) están deficitarios. La colina es sintetizada como lecitina en los tejidos por la metilación secuencial de la fosfatidil-etanolamina, con participación de una N-metiltransferasa y con S-adenosilmetionina como donador de grupos metilo. La colina puede ser obtenida en la dieta a partir del consumo de fosfolípidos que la contengan. Los requerimientos son bastante mayores que la mayoría de las vitaminas, se hallan más o menos 2.000 ppm en la dieta. La colina está presente en todos los tejidos como componente de los fosfolípidos de membrana y su liberación en las células ocurre por acción de la fosfolipasa C, que quiebra la lecitina para rendir diacilglicerol y fosfocolina. Apenas una pequeña cantidad de la colina es acetilada con acetyl-CoA para producir acetilcolina, por acción de la enzima colina acetiltransferasa, presente en terminaciones nerviosas colinérgicas. La acetilcolina debe ser hidrolizada *de novo*, después del estímulo nervioso, mediante la enzima acetilcolinesterasa.

Funciones de la colina

La colina participa en las siguientes funciones: (1) en la forma de lecitina hace parte de la estructura de las membranas celulares y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que transportan triglicéridos en la sangre, además de ser factor esencial en la maduración



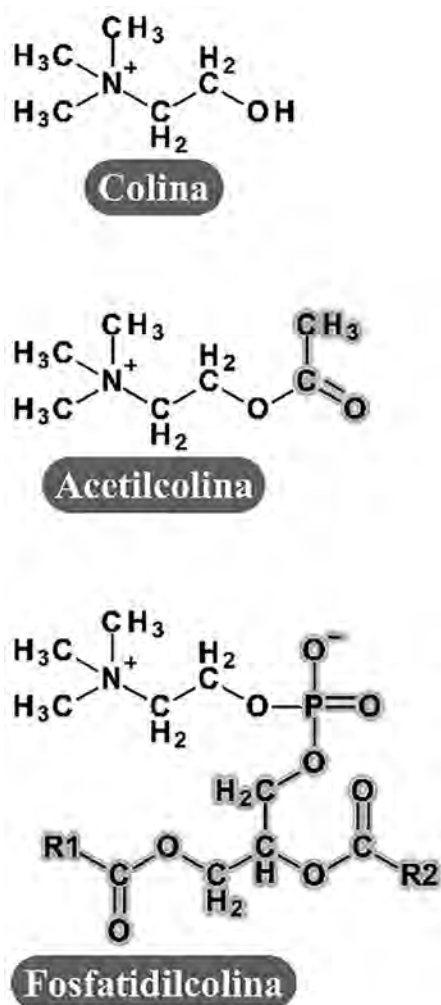


Figura 8.15 Estructuras de la colina, la acetilcolina y la fosfatidilcolina (lecitina)

Los grupos acetilo y fosfatidilo están resaltados en fondo gris. R1 y R2 representan las cadenas carbonadas de ácidos grasos.

de los cartílagos óseos; (2) es un ‘factor lipotrópico’, evitando la esteatosis hepática mediante la promoción del transporte de ácidos grasos en la forma de lecitina o la utilización de los ácidos grasos en el hígado; (3) es precursora de la acetilcolina, neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático, y (4) es fuente de grupos metilo, participando en la síntesis de metionina y creatina. El involucramiento de las vitaminas folacina y B₁₂, así como de la metionina, en el metabolismo de los grupos metilo, hace que estas sustancias puedan sustituir parcialmente las necesidades de colina. Esta última función (donador de grupos metilo) constituye el principal factor que determina la patología en casos de deficiencia de colina. Para ser fuente de grupos

metilo la colina es convertida en betaína (compuesto producido por oxidación de la colina).

Deficiencia de colina

Los principales signos de deficiencia de colina incluyen bajo crecimiento, lipidosis hepática, perosis en aves, hemorragia en riñón y articulaciones, e hipertensión. La severidad de los signos clínicos está influenciada por otros nutrientes como metionina, vitamina B₁₂, folacina y lípidos. Los rumiantes obtienen gran parte de las necesidades de colina a partir de su síntesis por las bacterias ruminales, pero en ocasiones de bastante exigencia metabólica (altas tasas de crecimiento en ganado de carne y alta producción en vacas lecheras) la cantidad de colina puede no ser suficiente, siendo recomendado suplementar con hasta 750 ppm de colina en la dieta. En vacas lecheras de alta producción es común la suplementación de colina como preventivo de lipidosis hepática, aunque tenga poco o ningún efecto sobre la producción o la proporción de grasa en la leche. En cerdos la deficiencia de colina produce lechones de conformación alterada (piernas cortas y barrigones), incoordinación de movimientos, lipidosis hepática, oclusión renal y, en recién nacidos, una condición de piernas extendidas que puede ser prevenida con suplementación de colina en las hembras gestantes. Esta última condición aumenta cuando es reducida la cantidad de alimento suministrado a cerdas gestantes (de 3,2 a 1,5 kg/día), lo que resulta en menor consumo de colina y metionina. La deficiencia de colina también se manifiesta en las cerdas por baja tasa de concepción y disminución de la camada. En pollos y pavos jóvenes la deficiencia de colina causa retardo en el crecimiento y perosis, probablemente debido al papel de la colina en el proceso de maduración de los cartílagos óseos. En gallinas ponederas la suplementación de colina previene la esteatosis hepática. En caballos no se conocen evidencias sobre deficiencia de colina.

Toxicidad de la colina

Intoxicación experimental con colina puede resultar en signos clínicos como salivación, temblores, estiramiento muscular, cianosis, convulsiones y parálisis respiratoria. Suministro de colina en cantidades que doblen los requerimientos diarios (2.000 ppm) no tiene mayores efectos en cerdos, aunque puede causar efectos en pollos, tales como menor crecimiento y desmejora en la eficiencia alimentaria.

Vitamina C (ácido ascórbico)

La vitamina C es un compuesto hidrosoluble y termolábil que puede ser sintetizado por las plantas y por los tejidos de la mayoría de las especies animales, con excepción de primates, cobayo, peces, murciélagos frugívoros, insectos y algunas aves. Esas especies tienen deficiencia de la enzima gulonolactona oxidasa, que convierte L-gulonolactona en 2-ceto-gulonato, compuesto que se transforma por isomerización espontánea en ácido L-ascórbico. (Consúltese la **Figura 5.10** para detalles de la biosíntesis del ácido ascórbico). La forma activa de la vitamina C es el ácido ascórbico, que puede estar en la forma reducida u oxidada, el ácido deshidroascórbico. El anillo furano de la forma oxidada puede ser roto con la introducción de una molécula de agua, convirtiéndose en la forma inactiva, denominada ácido dicetogulónico, evento que puede ser acelerado por la luz y el calor (**Figura 8.16**). Este hecho hace de la vitamina C la más inestable de las vitaminas. Los animales domésticos no tienen requerimientos nutricionales de vitamina C, pues pueden sintetizar las cantidades necesarias; existen requerimientos apenas en aquellas especies con deficiencia de la enzima gulonolactona oxidasa.

Funciones de la vitamina C

A pesar de que la vitamina C no tiene forma coenzimática conocida, está presente en diversas reacciones. Un papel muy bien documentado es su involucramiento en la síntesis de colágeno, proteína fibrosa componente de la piel y el tejido conectivo. La vitamina C participa en las reacciones de hidroxilación de la lisina y la prolina para producir hidroxilisina e hidroxiprolina, necesarias en la síntesis del colágeno, siendo esencial tanto para la manutención normal del tejido conectivo como para recomponer tejidos dañificados. De esa forma, la vitamina C participa en la cicatrización de heridas y fracturas y en el control de sangramientos gingivales. El requerimiento de la vitamina C en esos procesos tiene que ver con un efecto protector de la hidroxilasa, a través de la óxido-reducción de núcleos de hierro y grupos tiol presentes en la enzima. La vitamina C mantiene el estado ferroso (Fe^{2+}) del hierro unido a la enzima y mantiene los grupos tiol en su estado reducido (-SH). Además, la vitamina C facilita la absorción del hierro de la dieta en el intestino.

El ácido ascórbico tiene la capacidad de ceder y recibir electrones, lo cual le confiere un papel esencial como antioxidante, estabiliza las células mediante la protección de los lípidos de las membranas y evita su peroxidación por los radicales libres. Así, el ácido ascórbico se vuelve fundamental en la respuesta inmune del organismo. Los principales mecanismos contra el daño de los radicales libres comprenden, además de la vitamina C, el β -caroteno (vitamina A) y la vitamina E, como las principales vitaminas antioxidantes, además de las metaloenzimas glutatión peroxidasa (Se), catalasa (Fe) y superóxido dismutasa



Figura 8.16 Oxidación reversible del ácido ascórbico en ácido deshidroascórbico e inactivación por formación de ácido dicetogulónico.

(Cu, Zn, Mn). La vitamina C también tiene efecto estimulador en la actividad fagocítica de los leucocitos, en la función del sistema retículo-endotelial, en la formación de anticuerpos y en la producción de interferón, contribuyendo así en la defensa contra las infecciones. Por otra parte, la vitamina C reduce la cantidad de glucocorticoides circulantes, que tienen efecto supresor sobre la función de los neutrófilos, y posee efecto preservante de la vitamina E mediante la regeneración de la forma reducida del α -tocoferol.

Deficiencia de vitamina C

En términos prácticos los animales domésticos no sufren deficiencia de vitamina C, una vez que la sintetizan a partir de la glucosa en el hígado y el riñón. Sin embargo, por situaciones de dietas desbalanceadas, trastornos metabólicos, o deficiencia de vitaminas A o E puede haber signos de deficiencia de vitamina C, que incluyen escorbuto, especialmente en rumiantes jóvenes bajo condiciones estresantes (frío, humedad, escaso consumo de calostro). En estos animales la síntesis de vitamina C comienza a funcionar a partir de las dos a tres semanas de vida, y en los niveles adultos hasta los tres meses de edad. Los rumiantes son la especie que más podría sufrir deficiencia de vitamina C, en comparación con los monogástricos, porque no tienen acceso a fuente exógena una vez el ácido ascórbico de la dieta es destruido por la flora ruminal. En lechones recién destetados, en condiciones ambientales adversas, puede ocurrir deficiencia de vitamina C, principalmente si existe un balance energético negativo. En esos casos se pueden observar signos como debilidad, dolor óseo y hemorragias cutánea y muscular. Situación similar puede ser observada en pollitos recién nacidos, sobre todo si hay condiciones de manejo estresantes tales como frío o calor excesivos, subnutrición, vacunaciones y presencia de enfermedades como coccidiosis. En esas condiciones la suplementación de vitamina C (150 ppm en la dieta) mejora el desempeño de los pollos. En gallinas ponedoras, al recibir 100 ppm de vitamina C puede haber mejora en la vida de postura, en la calidad de la cáscara y en la producción de huevos. Suplementos de 200 ppm de vitamina C en pollos bajo condiciones de estrés por calor pueden mejorar las respuestas de ganancia de peso y conversión alimentaria.

El cobayo, especie que no puede sintetizar vitamina C, puede manifestar la deficiencia con anorexia, pérdida de peso, anemia y hemorragias dispersas. La típica

deficiencia de vitamina C en humanos resulta en escorbuto, una enfermedad caracterizada por encías doloridas y esponjosas, dientes flojos, fragilidad de los vasos sanguíneos, edemas en las articulaciones y anemia. La mayoría de los signos puede ser explicada por deficiencia en la síntesis del colágeno, que ocasiona tejido conectivo defectuoso.

Toxicidad de la vitamina C

En general, altas dosis de vitamina C son bien toleradas, si bien hay relatos de efectos tóxicos en megadosis, que incluyen acidosis, problemas gastrointestinales y glucosuria. Como la vitamina C mejora la absorción intestinal de hierro, puede ocurrir acúmulo de hierro (hemocromatosis), el cual afecta la función hepática.

Carnitina

Para la mayoría de las especies animales la carnitina no es considerada una vitamina, ya que puede ser sintetizada por el propio organismo. No obstante, en circunstancias en que la síntesis está disminuida debido a falta de sus aminoácidos precursores (metionina y lisina), puede haber situaciones deficitarias. La carnitina es esencial en algunos insectos, como el gusano de la harina (*Tenebrio molitor*) y la mosca de las frutas (*Drosophila melanogaster*), en los que es una verdadera vitamina. La carnitina es una amina cuaternaria (β -hidroxi- γ -trimetilaminobutirato), similar a la colina, bastante soluble en agua, que puede estar en forma libre o como éster (**Figura 8.17**).

La carnitina se sintetiza en el hígado y el riñón a partir de dos aminoácidos precursores, metionina y lisina, con cofactores como el ácido ascórbico, la nicotinamida, la piridoxina y el hierro. Es almacenada en el tejido muscular y excretada por el riñón, que reabsorbe casi el 90% del total excretado, teniendo, por tanto, un alto grado de conservación. No existen requerimientos nutricionales de la carnitina en los animales, una vez que cantidades adecuadas son sintetizadas por el organismo en situación normal.

Funciones de la carnitina

La carnitina participa en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga desde el citoplasma hasta el interior de la mitocondria, donde sufren β -oxidación. Los ácidos grasos esterificados con la coenzima A



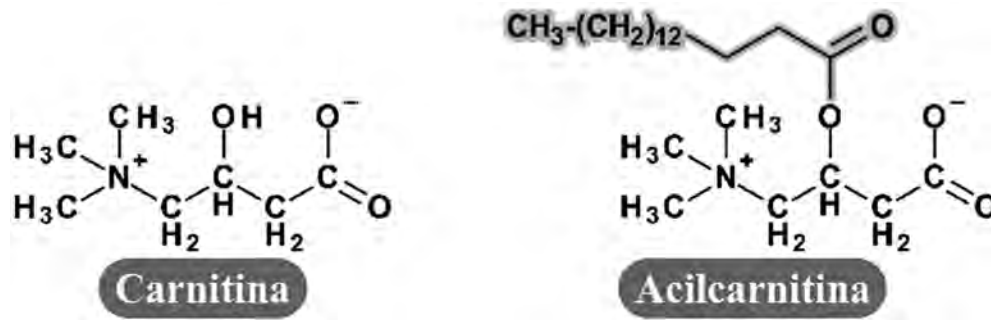


Figura 8.17 Estructuras de la carnitina y de un éster de carnitina (palmitoilearnitina)

La estructura del palmitato está resaltado en fondo gris.

(grupos acil-CoA) no pueden atravesar la membrana de la mitocondria y deben ser transferidos a la carnitina, en el citoplasma, por acción de la enzima carnitina aciltransferasa I, transformándolos en grupos acilcarnitina, que entran a la matriz mitocondrial, donde son retransferidos a la coenzima A mediante la enzima carnitina aciltransferasa II (**Figura 4.5**). De esa forma los ácidos grasos (como grupos acil-CoA) son oxidados dentro de la mitocondria para la generación de ATP. Por tanto, el papel de la carnitina es considerado esencial en la utilización de esos sustratos energéticos. La carnitina también sirve de agente protector de las células contra el efecto tóxico de un posible acúmulo de compuestos acil-CoA, captando los grupos acilo como ésteres de carnitina, los cuales son después transportados al hígado para ser catabolizados o al riñón para ser excretados. Además son atribuidas funciones a la carnitina en procesos como lipólisis, cetogénesis y detoxificación de amonio.

Deficiencia de carnitina

El principal evento que ocurre en la deficiencia de carnitina es la falla en la oxidación de los ácidos grasos, lo que ocasiona un desvío de esos compuestos para la síntesis de triglicéridos, particularmente en el hígado, lo que puede llevar a una esteatosis hepática. Además del balance negativo de energía que la falta de utilización de ácidos grasos podría ocasionar, cantidades acumuladas

de grupos acil-CoA afectan el ciclo de Krebs, la gluconeogénesis y el ciclo de la urea, incrementando el déficit de energía y llevando a signos clínicos que incluyen encefalopatía e ictericia. En rumiantes y otros animales el uso de carnitina es recomendado en casos de intoxicación por amonio al estimular la síntesis de urea y consecuentemente la incorporación de amonio. Estudios sobre la patogenia de la cetosis en las vacas y la toxemia en la gestación de ovejas y cabras, han llevado a la hipótesis de una desrepresión que sufriría la enzima carnitina aciltransferasa I, lo que permitiría la entrada descontrolada de ácidos grasos al interior de la mitocondria y la generación excesiva de cuerpos cetónicos. En otras especies, como porcinos, la suplementación de carnitina produjo mejora en la ganancia de peso y disminución de grasa en la carcasa. En ciertas familias de perros con cardiomiopatía dilatada han sido encontrados bajos valores de carnitina en el miocardio.

Toxicidad de la carnitina

En animales no existen estudios que muestren la tolerancia máxima de carnitina. Apenas en humanos fue relatada diarrea en casos de suplementación muy arriba de las cantidades consumidas en la dieta normal. El isómero D-carnitina interfiere con la función normal del isómero L-carnitina, que es el compuesto natural.



Cuadro 8.1 Marcos históricos en el estudio de las vitaminas hasta el siglo xx

2967 a. C.	Se describe el beriberi en China, primer desorden vitamínico documentado.
1500 a. C.	Los egipcios observan que problemas de ceguera nocturna y xeroftalmia (resecamiento de la conjuntiva), típicos signos de la deficiencia de vitamina A, son curados con la ingesta de hígado de animales.
130 a 200	El raquitismo es descrito por Soranus Ephesius como una enfermedad que causaba deformación de los huesos y estaba relacionada con el hecho de no recibir sol.
1492 a 1600	Se describe el escorbuto, una enfermedad en humanos caracterizada por signos clínicos de gingivitis hemorrágica y pérdida de dientes, potencialmente fatal por causa de múltiples hemorragias. Se relatan epidemias cuando había carencia de frutas frescas, principalmente cítricas.
1735	La enfermedad conocida como ‘pelagra’ en humanos es descrita por Gaspar Casal (médico de la corte de Felipe V), en el norte de España, donde la población la conocía como ‘mal de la rosa’, y Casal la relacionó con pobreza y mala alimentación. Estudios posteriores la identifican en otras latitudes y comienzan a relacionarla con deficiencia de proteína. El término ‘pelagra’ significa piel áspera, y se manifiesta con dermatitis, diarrea, demencia y muerte. Más tarde fue descrita en perros como ‘lengua negra’.
1747	James Lind, médico de la Marina británica, relaciona el escorbuto, que acometía a los marineros en viajes prolongados, con la deficiencia de frutas frescas, y estableció la rutina de suministrar limones a los soldados.
1810	Es descubierta la relación entre pelagra y dieta de maíz.
1822	Sniadecki propuso que el raquitismo ocurría por falta de exposición a la luz solar. La mayoría de los científicos de la época no creían que una enfermedad podía ser curada apenas con la exposición al sol.
1824	Combe describe una anemia fatal en humanos, que fue llamada anemia perniciosa. Varios investigadores buscaban un factor hepático efectivo en el tratamiento de la anemia perniciosa, que inicialmente fue confundido con el hierro.
1849	La colina es aislada por Streker en bilis de cerdos a partir de la lecitina (fosfatidilcolina).
1867	Es establecida la estructura química de la colina por Bayer.
1880	Takaki previene beriberi en marineros japoneses sustituyendo el arroz por otros alimentos.
1897	Eijkman descubre que pollos alimentados con arroz blanco y afectados de beriberi (polineuritis) se recuperaban cuando eran alimentados con arroz integral. Este investigador atribuyó el hecho a una toxina del arroz blanco que sería contrarrestada al consumir el arroz integral.



- 1901 Grijns, sucesor de Eijkman, postula que el beriberi era causado por la falta de un importante componente del alimento.
- 1905 La carnitina es aislada de extractos de carne.
- 1906 Hopkins sugiere que sustancias en los alimentos naturales llamadas ‘factores accesorios del alimento’ son indispensables y no se encuadran en la categoría de carbohidratos, grasas, proteínas ni minerales.
- 1907 Holst y Frolich descubren que el cobayo podía sufrir de escorbuto, proporcionando así un animal experimental para estudiar la deficiencia de vitamina C.
- 1910 Hopkins y Stepp observan que un factor estimulante del crecimiento podía ser extraído de la leche, lo que más tarde llevó a identificar la vitamina A. La presencia de ese factor promotor de crecimiento fue descrita también en la yema del huevo, la mantequilla y el aceite de hígado.
- 1911 Casimir Funk, un joven bioquímico polaco del Lister Institute de Londres, aísla de la cáscara de arroz una sustancia cristalizada que poseía una función amina, y que se reveló capaz de prevenir y curar el beriberi, razón por la cual Funk la llamó ‘vitamina’, para subrayar que era una “amina indispensable a la vida”. Se trataba de lo que posteriormente fue identificado como tiamina o vitamina B₁, constituyéndose en la primera vitamina en ser descubierta. Aunque no todas las vitaminas son aminas, el término prevaleció.
- 1913 McCollum y Davis describen un “factor A” de la grasa animal que tenía efecto estimulante del crecimiento.
- 1919 Steenbock reporta que el caroteno de los vegetales es vitamina A.
Sir Edward Mellanby reporta la inducción de raquitismo en perros a través de la manipulación de la dieta (a base de harina de avena y —sin que lo planease— en ausencia de luz solar). Descubre que la enfermedad podía ser revertida con aceite de hígado de bacalao, por lo cual erróneamente pensó que se trataba de deficiencia de vitamina A y no de vitamina D.
- 1920 Drummond propone que el factor A debería ser llamado vitamina A.
- 1922 McCollum reporta que el factor curativo del aceite de hígado de bacalao no era la vitamina A, sino otra sustancia liposoluble, posteriormente identificada como vitamina D.
- 1922 a 1925 Herbert Evans y Kathryn Bishop observan que ratas desarrollaban problemas reproductivos cuando eran alimentadas con dieta conteniendo grasa rancia, a menos que fuesen suplementadas con lechuga, alfalfa o germen de trigo. Más tarde, es descubierto que el aceite de germen de trigo contenía un principio activo al parecer responsable de mejorar el desempeño reproductivo. El compuesto es designado como vitamina E por Sure y Evans y más tarde bautizado como α -tocoferol, del griego *tokos*, que significa ‘nacimiento’.



1926 Jansen y Donath aíslan la tiamina en forma cristalina de salvado de arroz.
Minot y Murphy demuestran que el suministro oral de grandes cantidades de hígado diariamente cura la anemia perniciosa.

1928 Szent-Györgyi aísla un factor antiescorbuto en varias frutas, denominándolo ácido hexurónico, un derivado de la glucosa.
Bechtel y colaboradores demuestran que las bacterias ruminales sintetizan las vitaminas del complejo B.

1929 Moore observa que los carotenos de origen vegetal pueden ser convertidos en vitamina A en el organismo animal.
Henrik Dam nota que aves alimentadas con dietas en las que se utilizaron solventes apolares para remover esteroides, en un estudio para determinar la capacidad de sintetizar colesterol, desarrollaban hemorragias musculares y subcutáneas. Estos estudios fueron extendidos por MacFarland, quien observó que defectos de coagulación en aves alimentadas con dietas basadas en extracto lipídico de pescado o harina de carne no podían ser revertidos con el uso de las vitaminas conocidas hasta entonces, y la enfermedad hemorrágica en pollos fue asociada con un nuevo factor, designado como vitamina K, la vitamina de la coagulación, siendo así la última vitamina liposoluble en ser descubierta.
Castle postula que la anemia perniciosa se debía a una interacción entre un factor extrínseco (en la dieta) y un factor intrínseco (en el jugo gástrico).
Es determinado el papel esencial de la colina en la formación de la acetilcolina y se observa el potencial de la colina en la prevención de lipidosis hepática en perros, con privación de insulina, atribuyendo desde entonces su característica como 'factor lipotrópico'.

1930 Norris y Ringrose describen una dermatitis similar a la pelagra en pollos que más tarde fue identificada como deficiencia de ácido pantoténico.

1931 Pappenheimer y Goettsch observan que la vitamina E también es requerida para evitar degeneración muscular en conejos y cobayos, así como encefalomalacia en pollos. Posteriormente otros signos fueron identificados en la deficiencia de vitamina E, incluyendo diátesis exudativa en pollos, y necrosis hepática y anemia hemolítica en otros animales. El ácido fólico comienza su protagonismo como molécula esencial en el metabolismo al ser descubierto por Willis como un factor presente en levaduras, eficaz para tratar la anemia macrocítica tropical en mujeres en la India.

1932 La estructura de la vitamina D₂ es determinada simultáneamente por Windaus en Alemania (quien la llamó vitamina D₂) y por Askew en Inglaterra (quien la llamó ergocalciferol). Warburg y Christain aíslan una enzima oxidativa de levaduras que contenían una fracción proteica y otra no proteica, siendo la primera vez que se identificó un grupo prostético (activador) de una enzima. Así, la riboflavina era encontrada en una coenzima antes de ser descubierta en su forma libre.
Fraenkel, al estudiar los requerimientos nutricionales del gusano de la harina, utilizado en alimentación animal (principalmente pájaros), propone el reconocer una vitamina del complejo B identificada como carnitina.



1933

Kuhn aísla un pigmento amarillo de la clara del huevo que tenía propiedades oxidativas y funcionaba como factor de crecimiento en ratas, al que le dio el nombre de 'flavina' (ovoflavina por ser del huevo). Más tarde se descubrió que contenía ribosa y se le llamó riboflavina.

El ácido pantoténico es descubierto por Roger Williams.

El ácido hexurónico es sintetizado por Richstein y establecida su actividad como factor antiescorbuto, designándolo como vitamina C.

1934

György reconoce la vitamina B₆ como una vitamina específica, al demostrar que una enfermedad similar a la pelagra en ratas, conocida como acrodinia, podía ser prevenida por esta vitamina, pero no por tiamina, riboflavina o niacina, y propuso el nombre 'piridoxina' a este compuesto.

1935 a
1937

Se demuestra la esencialidad del cobalto como ion central de la cianocobalamina en bovinos y ovinos por Underwood y colaboradores en Australia, y Becker y asociados en Florida (Estados Unidos).

1935

Almquist y Stokstad demuestran que la enfermedad hemorrágica en pollos podía ser revertida con extracto de alfalfa, que contenía vitamina K.

Day y colaboradores describen un factor presente en levaduras y extractos hepáticos que prevenía anemia en monos, al cual denominaron vitamina M.

Warburg y colaboradores demuestran una función metabólica de la niacina al aislarla de una enzima con NADP.

1936

Windaus también determinó la estructura de la vitamina D₃.

Kogl y Tonnis dan el nombre de biotina a un factor de crecimiento aislado de la yema de huevo necesario para levaduras.

Williams y colaboradores determinan la estructura y sintetizan la tiamina.

1937

Elvehjem aísla la nicotinamida del hígado como el factor que podía curar lengua negra en perros.

Snell observa que un compuesto ácido era un factor esencial para el crecimiento de levaduras y bacterias acidolácticas y acidopropiónicas.

1938

Con la elucidación de la estructura del α -tocoferol por Fernholz, estudios demuestran que la deficiencia de vitamina E puede resultar en falla embrionaria.

1939

Hogan y Parrot identifican en pollos un factor hepático llamado Bc.



- 1940 Queda claro que sustancias sintetizadas por bacterias también poseen actividad de vitamina K. Hay informaciones respecto de un compuesto en el trébol y en gramíneas descompuestas que parecía ser causa de desórdenes hemorrágicos en bovinos y servía como antagonista de la vitamina K. Más tarde este compuesto fue identificado como dicumarol.
Williams aísla, determina la estructura y da el nombre al ácido pantoténico, inspirado en la palabra griega *pantos*, que significa 'encontrado en toda parte'.
Snell describe un factor de crecimiento obtenido de hojas de espinaca, designado como ácido fólico, del latín *folium* (hoja).
Harris realiza la síntesis química de la biotina.
- 1945 Krehl descubre que el triptofano es tan activo como la niacina en el tratamiento de pelagra. Después, Heidelberg da la prueba definitiva de que el triptofano es convertido en ácido nicotínico (vitamina B₃).
- 1947 Lipmann y Kaplan descubren en el hígado que la forma activa del ácido pantoténico es la coenzima A.
- 1948 La cianocobalamina (vitamina B₁₂) es la última vitamina en ser descubierta (por Rickes y colaboradores).
- 1956 Es dilucidada la complicada estructura de la cianocobalamina.
- 1957 Schwartz descubre que la levadura de cerveza (que no contiene vitamina E) es efectiva, así como la vitamina E, en prevenir necrosis hepática. Después de este descubrimiento se encuentra que el selenio era el ingrediente activo de la levadura de cerveza en esta función y para prevenir la diátesis exudativa en pollos y la degeneración muscular en terneros.
- 1961 Es descrita la forma coenzimática de la cianocobalamina (coenzima B₁₂) por Lenhert y Hodgkin. Esta última investigadora recibe el premio Nobel por elucidar la estructura de la vitamina B₁₂ mediante cristalografía de rayos X.
- 1966 De Luca demuestra que el colecalciferol se convierte en 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC) en el hígado.
- 1974 Queda aclarado el papel metabólico de la vitamina K cuando se descubre que el γ -carboxiglutamato está presente en todas las proteínas dependientes de vitamina K.



8.4 Bibliografía

- Abuelo, A., Hernández, J., Benedito, J. L., y Castillo, C. (2013). Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal*, 7, 1374-1378.
- Ahn, C., Kang, J. H., y Jeung, E. B. (2017). Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Science*, 18, 261-266.
- Babior, B. M. (1997). Superoxide: a two-edged sword. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 30, 141-155.
- Banhegyi, G., Braun, L., Csala, M., Puskas, F., y Mandl, J. (1997). Ascorbate metabolism and its regulation in animals. *Free Radical Biol. Med.*, 23, 793-803.
- Corah, L. R., Wright, C. L., y Arthington, J. D. (1998). Applied aspects of vitamin E and trace-mineral supplementation. *The Compendium*, 866-874.
- Hazewinkel, H. A. W. (2016). Metabolic, nutritional and endocrine bone disorders. En M. J. Bojrab y E. Monnet (eds.), *Mechanisms of diseases in small animal surgery*, 3.^a edición (pp. 1-11). Jackson, EE. UU.: Teton New Media.
- Hidiroglou, N., Wolynetz, M. S., y McDowell, L. R. (1993). Serum total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol and triglyceride concentrations in lambs following supplementation with various forms of tocopherol. *Reproduction and Nutrition Development*, 33, 263-268.
- Koury, M. J., y Ponka, P. (2004). New insights into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B₁₂, and iron. *Annual Rev. Nutr.*, 24, 105-131.
- Laganá, C., Ribeiro, A. M. L., González, F. H. D., Lacerda, L., Terra, S. R., y Barbosa, C. P. (2005). Suplementação de vitaminas e minerais orgânicos nos parâmetros bioquímicos e hematológicos de frangos de corte em estresse por calor. *Boletim de Indústria Animal*, 32, 157-165.
- LeBlanc, S. J., Herdt, T. H., Seymour, W. M., Duffield, T. F., y Leslie, K. E. (2004). Peripartum serum vitamin E, retinol, and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. *Journal of Dairy Science*, 87, 609-619.
- MBifo, S., McDowell, L. R., y Batra, T. R. (1997). Effects of time and month of harvesting on vitamin E, beta-carotene, and mineral concentrations of Bermuda grass. *Journal of Animal Science*, 12, 53-56.
- McDowell, L. R. (2014). *Vitamins in animal and human nutrition*, 2.^a ed. New Delhi: Wiley India.
- McDowell, L. R., Williams, S. N., e Hidiroglou, N. (1996). Vitamin E supplementation for the ruminant. *Animal Feed Science Technology*, 60, 273-296.
- National Research Council (1987). *Vitamin tolerance of animals*. Washington: National Academy of Sciences.
- Ochoa, L., McDowell, L. R., y Williams, S. N. (1992). Alfa-tocopherol concentrations in serum and tissues of sheep fed different sources of vitamin E. *Journal of Animal Science*, 70, 2568-2573.
- Oliveira, M. C., y Schoffen, J. P. F. (2010). Oxidative stress action in cellular aging. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 53, 1333-1342.
- Olson, J. D. (1996). The role of selenium and vitamin E in mastitis and reproduction of dairy cattle. *Continuing Education*, 49, 362-364.
- Paschoal, J. J., Zanetti, M. A., y Cunha, J. A. (2006). Contagem de células somáticas no leite de vacas suplementadas no pré-parto com selênio e vitamina E. *Ciência Rural*, 36, 1462-1466.
- Pereira, R. A., Fensterseifer, S., Barcelos, V. B., Martins, C. F., Schneider, A., Schmitt, E. y Correa, M. N. (2013). Metabolic parameters and dry matter intake of ewes treated with butaphosphan and cyanocobalamin in the early postpartum period. *Small Rumin. Res.*, 114, 140-145.
- Pereira, R. A., Silveira, P. A., Montagner, P., Schneider, A., Schmitt, E., Rabassa, V. R. y Correa, M. N. (2013). Effect of butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum metabolism and milk production in dairy cows. *Animal*, 7, 1143-1147.
- Ramos, J. J., Gómez, J., Pastor, J., Verde, M. T., y Fernández, A. (1990). Estudio sobre el cobalto: valores séricos de vitamina B₁₂ en ovejas de la raza Rasa Aragonesa. *Medicina Veterinaria*, 7, 465-468.



- Ramos, J. J., Sáez, T., Bueso, J. P., Sanz, M. C., y Fernández, A. (1994). Vitamin B₁₂ levels in ewe colostrum and milk and in lamb serum. *Veterinary Research*, 25, 405-409.
- Rollin, E., Berghaus, R. D., Rapnicki, P., Godden, S. M., y Overton, M. W. (2010). The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum β -hydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 93, 978-987.
- Sáez, T., Ramos, J. J., Marca, M. C., Sanz, M. C., Fernández, A., y Verde, M. T. (1996). Haematological and biochemical changes in the blood of ewes and lambs after selenium and vitamin E injection. *Journal of Applied Animal Research*, 9, 51-60.
- Santiago, C. M. (1985). Estudo da influência do uso da emulsão de selênio-tocoferol no desenvolvimento ponderal dos bezerros de raça de corte no RS, Brasil. *A Hora Veterinária*, 26, 28-31.
- Santiago, C. M. (1986). Estudo da influência do uso da emulsão de selênio-tocoferol nas vacas de corte no RS, Brasil. *A Hora Veterinária*, 31, 23-25.
- Santiago, C. M. (2001). Estudo do crescimento dos bezerros nascidos sob efeito da aplicação da emulsão de selênio-tocoferol nas vacas gestantes. *A Hora Veterinária*, 34, 25-27.
- Scarpace, P. J., Kumar, M. V., Bouchard, G. F., y Sunvold, G. D. (2000). Dietary vitamin A supplementation: role in obesity and leptin regulation in the dog and cat. En G. A. Reinhart y D. P. Carey (Eds.), *Recent advances in canine and feline nutrition*, vol. 3 (pp. 103-111). Wilmington (EE. UU.): Orange Frazer Press.
- Smith, O. B., & Akinbamijo, O. O. (2000). Micronutrients and reproduction in farm animals. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 549-560.
- Stangl, G. I., Schwarz, F. J., Müller, H., y Kirchgessner, M. (2000). Evaluation of the cobalt requirement of beef cattle based on vitamin B₁₂, folate, homocysteine and methylmalonic acid. *British Journal of Nutrition*, 84, 645-653.
- Velásquez-Pereira, J., Chenoweth, P. J., y McDowell, L. R. (1998). Reproductive effects of feeding gossypol and vitamin E to bulls. *Journal of Animal Science*, 78, 2894-2904.
- Velásquez-Pereira, J., Prichard, D., y McDowell, L. R. (1998). Long-term effects of gossypol and vitamin E in the diets of dairy bulls. *Journal of Dairy Science*, 81, 2475-2484.
- Wilkens, M. R., Oberheide, I., Schröder, B., Azem, E., Steinberg, W., y Breves, G. (2012). Influence of the combination of 25-hydroxyvitamin D₃ and a diet negative in cation-anion difference on peripartal calcium homeostasis of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95, 151-164.
- Zust, J., Hrovatin, B., Simundic, B. (1996). Assessment of selenium and vitamin E deficiencies in dairy herds and clinical disease in calves. *Vet. Rec.*, 139, 391-399.

