

# Utilización de vitaminas A y E en la práctica clínica

Vicente Pascual Fuster

C. S. Palleter. Universidad CEU- Cardenal Herrera. Castellón

## ¿Qué son? ¿Dónde se encuentran?

Las vitaminas A y E son nutrientes que intervienen en la regulación de los procesos biológicos del organismo. No pueden ser sintetizados por el organismo y deben ser aportados a través de la dieta, o con suplementos en el caso de que las ingestas recomendadas no sean cubiertas.

La vitamina A se encuentra en forma de retinol en alimentos de origen animal como lácteos, huevos, pescado azul (en especial en el hígado) y carne. También, puede ser sintetizada a partir de carotenoides (entre los que destaca el  $\beta$ -caroteno) que aparecen como provitamina A en alimentos de origen vegetal como: frutas, verduras y hortalizas (especialmente en zanahorias). Otros carotenoides como la luteína y zeaxantina que se encuentran en el huevo, o el licopeno presente en el tomate y en otras verduras y frutas, no se transforman en vitamina A.

La vitamina E es la descripción genérica para todos los tocoferoles y tocotrienoles, aparece en aceites vegetales como el de girasol, maíz u oliva (mayor contenido de vitamina E en el virgen que en el refinado), frutos secos, verduras de hoja verde como, por ejemplo, el brócoli o las espinacas. También, hay alimentos que están enriquecidos con vitamina E como: margarinas, cereales para el desayuno y galletas, entre otros.

## ¿Cuáles son los consumos recomendados?

Las vitaminas A y E pertenecen al grupo de liposolubles. La ingesta diaria recomendada de vitamina A es de 900  $\mu\text{g}$  en el hombre y de 800  $\mu\text{g}$  diarios en la mujer. En las etiquetas de diferentes alimentos y suplementos, en ocasiones, aparece el contenido de vitamina A referenciado en unidades internacionales (UI): una UI de beta-caroteno a partir de suplementos dietéticos equivale a 0,15  $\mu\text{g}$  y en el caso del retinol, una UI equivale a 0,3  $\mu\text{g}$ .

Las cantidades de ingesta diaria recomendada de vitamina E para adultos es de 15 mg (22,4 UI), y de 19 mg (28,4 UI) para mujeres en período de lactancia.

En nuestro medio es difícil encontrar cuadros carenciales de vitamina A asociados a insuficiente aporte dietético, pero pueden presentarse en alcohólicos, en sujetos con anorexia nerviosa y en caso de malabsorción intestinal. En individuos con fibrosis quística se incrementa el riesgo de deficiencia de vitamina A debido a la dificultad para absorber la grasa.

En el caso de la vitamina E su deficiencia es poco común, pero los sujetos con cualquier proceso patológico que ocasione malabsorción de la grasa (enfermedad de Crohn, fibrosis quística y ciertas enfermedades genéticas poco frecuentes como la

abetalipoproteinemia) puede conducir a una deficiencia en Vitamina E, ya que es liposoluble y presenta un mecanismo de absorción intestinal similar al de cualquier sustancia grasa.

## ¿Cuáles son sus funciones?

La vitamina A modula diferentes procesos biológicos en el organismo, desempeña papel en el metabolismo del hierro, en la adecuada actividad del sistema inmune, en el mantenimiento de la integridad de la piel y las mucosas, y en el funcionamiento de la visión. **Un déficit de vitamina A estimula la respuesta inflamatoria con producción de citoquinas y activación de macrófagos, y podría aumentar la susceptibilidad a las infecciones.**

La vitamina E es un potente antioxidante que contribuye al mantenimiento de la integridad de la membrana celular ante el daño causado por radicales libres originados por toxas externas. **La vitamina E facilita la reparación en el tejido conjuntivo y estimula el sistema inmunitario y contribuye a la mejora de la resistencia ante la infección.** En el sistema nervioso estabiliza la membrana axonal y en el endotelio incrementa la liberación de prostaciclina que muestra capacidad vasodilatadora y antiagregante. La deficiencia de vitamina E puede ocasionar alteraciones del sistema inmune y daños neuromusculares.

## ¿Son útiles para la prevención cardiovascular?

Existe un potencial papel protector de las vitaminas A y E derivado de su capacidad antioxidante frente a patologías en las

que existe producción de radicales libres e incremento del estrés oxidativo, como es la arteriosclerosis. En estudios in vitro, la vitamina E ha demostrado inhibir la oxidación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Además, en estudios observacionales su mayor ingesta a través de alimentos o suplementos se ha asociado a menor riesgo de cardiopatía isquémica.

En cambio, en los estudios de intervención aleatorizados, en los que se ha evaluado la seguridad y eficacia de los suplementos vitamínicos en la prevención cardiovascular en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, los resultados no han sido alentadores. En el estudio GISSI en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, la vitamina E a una dosis de 300 mg/día no disminuyó la morbimortalidad cardiovascular, tampoco se obtuvo beneficio con la administración de un suplemento de vitaminas antioxidantes (600 mg de vitamina E, 250 mg de vitamina C y 20 mg de  $\beta$ -caroteno al día) en el *Heart Protection Study*, realizado en 20.536 individuos de alto riesgo cardiovascular. Asimismo, en mujeres sanas, la administración a días alternos de 600 UI de vitamina E en el *Women's Health Study* no redujo la mortalidad total ni la aparición de episodios cardiovasculares. Del mismo modo, en el estudio ATBC, realizado con un seguimiento de 5 a 8 años en más de 29.000 varones fumadores, que fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos: vitamina A (20 mg diarios de  $\beta$ -caroteno), vitamina E (50 mg diarios de alfa tocoferol), ambas o placebo, no se encontró con la administración de suplementos una reducción del riesgo cardiovascular.

En definitiva, el consumo de vitaminas antioxidantes en forma de suplemento durante períodos prolongados no ha demostrado beneficio en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular; por lo que en base a las evidencias actuales, no es recomendable su administración en la prevención del riesgo cardiovascular.

**Figura 1.** Deficiencia de vitamina A



### ¿Qué papel juegan en las enfermedades oftalmológicas?

El retinol es responsable de la formación del pigmento visual rodopsina en las células fotorreceptoras o bastones de la retina, que permite la adaptación del órgano de la vista a pequeñas intensidades luminosas.

El déficit de vitamina A produce xeroftalmía que se caracteriza por: sequedad conjuntival y corneal con pérdida de brillo, lesiones conjuntivales habitualmente de forma triangular y aspecto blanco-grisáceo denominadas manchas de Bitot, y una disminución de visión por falta de acomodo a la oscuridad o “ceguera nocturna” debido a la reducción de rodopsina en los bastones de la retina. En fases avanzadas, la xerosis de la córnea ocasionada por el déficit vitamínico puede originar queratomalacia con úlceras y cicatrices corneales, y pérdida de visión. Un suplemento oral de vitamina A revierte la xerosis conjuntival, mejora el déficit de visión nocturna y frena la evolución de las úlceras corneales favoreciendo su cicatrización (Figura 1).

La vitamina E por su efecto antioxidante se ha postulado para prevenir o tratar

enfermedades oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad (causa más frecuente de ceguera a nivel mundial, según la OMS). En esta patología se incrementa la oxidación de los fosfolípidos de las células del epitelio pigmentario retiniano de la mácula. Este aumento del estrés oxidativo puede ser mitigado por la vitamina E.

En estudios de cohorte, el grupo de personas que presentaban una mayor ingesta de vitamina E tenía un 20% de reducción de riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la

edad que el grupo con menor ingesta. En el estudio clínico de intervención AREDS, realizado en sujetos con esta patología con un seguimiento de 5 años, un suplemento diario de vitamina E (400 UI),  $\beta$ -caroteno (15 mg), vitamina C (500 mg), zinc (80

mg) y cobre (2 mg) retrasa la pérdida visual y la progresión de la degeneración macular asociada a la edad.

El estudio AREDS2 confirmó los efectos protectores sobre la enfermedad del suplemento vitamínico y de minerales, que fueron similares sin la presencia en la formulación de  $\beta$ -caroteno, y el estu-

**La vitamina E por su efecto antioxidante se ha postulado para prevenir o tratar enfermedades oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad**

dio tampoco encontró beneficio adicional al añadir al suplemento ácidos grasos omega-3, luteína (10 mg) y zeaxantina (2 mg).

También, ha sido evaluada la posible protección de suplementos de vitamina A y E sobre el riesgo de desarrollo de cataratas. Un metaanálisis que incluye 22 estudios encuentra una asociación inversa significativa entre la mayor ingesta de vitamina A y  $\beta$ -caroteno y el riesgo de desarrollar catarata. En relación a la vitamina E, un estudio prospectivo encontró que los sujetos

con una concentración sérica superior de vitamina E tenían menor opacificación de la lente, lo mismo ocurría en los sujetos que habían recibido suplementos de vitamina E. En cambio, en el estudio AREDS y AREDS2 la formulación que contenía 400 UI de vitamina E no mostró beneficio en el desarrollo o progresión de las cataratas. Un metaanálisis encuentra que la ingesta dietética de vitamina E, la ingesta dietética y a través de suplementos de vitamina E y la elevada concentración sérica de tocoferol pueden estar asociados con un menor riesgo de desarrollar cataratas.

### **¿Actúan sobre las defensas del organismo? ¿Protegen a la piel y mucosas de las infecciones?**

La vitamina A ejerce un papel determinante sobre el adecuado funcionamiento del sistema inmune, actúa sobre la diferenciación de los leucocitos y otras células del sistema inmune; y favorece en piel y mucosas su papel de barrera entre el huésped y el ambiente frente a agentes patógenos. En la piel, los carotenoides actúan como fotoprotectores y a nivel celular dificultan la acción dañina de los radicales libres.

La vitamina E se encuentra en la membrana de las células inmunes, donde desempeña un efecto protector frente al estrés oxidativo. En un estudio en sujetos ancianos, la administración de un suplemento de 200 mg/día de vitamina E durante 3 meses incrementa la capacidad de respuesta inmunitaria. Otros estudios

en animales de experimentación y humanos muestran beneficio de la suplementación sobre el sistema inmune, que probablemente se relaciona con un incremento de la resistencia contra la infección.

Un déficit de vitamina

A altera la respuesta inmune celular y humoral, provoca una intensa respuesta inflamatoria con producción de citoquinas proinflamatorias, e incrementa el estrés oxidativo y la susceptibilidad y gravedad de las infecciones. En modelos experimentales, la deficiencia del aporte de vitamina A causa alteraciones en los mecanismos de defensa frente al *Staphylococcus aureus*, propiciados por una disminución de la capacidad fagocítica de los macrófagos. También, en estados de deficiencia de vitamina A se ve afectada la producción de lisozima, enzima presente en lágrimas y saliva, que actúa como protección frente a las infecciones oculares y buco-faríngeas. Otro aspecto a considerar es que el tratamiento con un suplemento de vitamina A reduce la mortalidad, y las complicaciones tanto pulmonares como digestivas de infecciones en niños, como el sarampión.

**Así pues, el tratamiento con suplementos de vitaminas antioxidantes podría ser una estrategia para favorecer la resistencia del huésped a la infección, mediante la mejora de la función inmunitaria. Las deficiencias de vitaminas A y E son uno de los factores relacionados con la aparición de enfermedades infecciosas.**

### **¿Tienen algún efecto sobre el cáncer? ¿Y sobre el deterioro cognitivo?**

La vitamina E protege de los efectos de los radicales libres y, como ya se ha comentado, mejora la función inmunitaria. También podría evitar la formación de nitrosaminas cancerígenas en el estómago a partir de los nitritos presentes en algunos alimentos. Un estudio halló relación entre el uso de suplementos de vitamina E durante 10 años y un menor riesgo de muerte a causa del cáncer de vejiga. No obstante, otros estudios realizados en humanos no encuentran beneficio de la suplementación de vitamina E sobre el riesgo de cáncer.

En relación a la vitamina A, en estudios observacionales se observó que la mayor ingesta de carotenoides estaba asociada a un menor riesgo de cáncer de pulmón. Estos datos no han podido ser confirmados en estudios clínicos de intervención donde la suplementación de  $\beta$ -caroteno, con o sin palmitato de retinilo, previno el cáncer de pulmón, incluso mostró un aumento significativo en el riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores. En el estudio CARET los sujetos a los que se les administró suplementos diarios de  $\beta$ -caroteno y palmitato de retinilo presentaron un menor riesgo de cáncer de próstata no agresivo, beneficio no confirmado en otros estudios.

Los radicales libres pueden dañar las neuronas y contribuir al deterioro cognitivo por enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. La hipótesis de que la ingesta de vitamina E pudiera proporcionar protección frente a esta enfermedad ha sido evaluada. En un ensayo clínico, pacientes con enfermedad de Alzheimer de gravedad moderada fueron aleatorizados a recibir placebo, vitamina E (2.000 UI / día de alfa-tocoferol), selegilina, o ambas resultando que el tratamiento con vitamina E y/o selegilina retrasó el deterioro funcional. En otro estudio prospectivo en ancianos, el consu-

## CUESTIONES A RECORDAR

- 1 El tratamiento con suplementos de vitaminas A y E podría ser una estrategia para favorecer la resistencia del huésped a la infección mediante la mejora de la función inmunitaria.
- 2 La vitamina E tiene efecto antioxidante, facilita la reparación en el tejido conjuntivo, estimula el sistema inmunitario y contribuye a la mejora de la resistencia a la infección.
- 3 Un suplemento oral de vitamina A revierte la xerosis conjuntival y mejora el déficit de visión nocturna, en caso de hipovitaminosis A.
- 4 Un suplemento vitamínico diario que incluye vitamina E y  $\beta$ -caroteno retrasa la pérdida visual y la progresión de la degeneración macular asociada a la edad.

mo de suplementos de vitamina E se asoció con menor deterioro cognitivo a lo largo de 3 años. Sin embargo, un ensayo clínico en mujeres ancianas, que fueron aleatorizadas para recibir 600 UI de alfa-tocoferol cada dos días o placebo, no encontró beneficios. Otros estudios clínicos no apoyan el uso rutinario de suplementos de vitamina E para mantener el rendimiento cognitivo.

### ¿Qué indicaciones tienen?

La indicación principal de los suplementos de vitaminas A y E es el tratamiento de su deficiencia, causada por un insuficiente aporte dietético, convalecencias u otros motivos; y, entre otras acciones, pueden favorecer la función inmunitaria, la visión y la integridad de piel y las mucosas frente a patógenos. En nuestro medio, la mayoría de las prescripciones de suplementos de vitamina A y E están dirigidas a patologías otorrinolaringológicas, especialmente a faringitis crónicas.

La deficiencia de vitamina A produce trastornos de los ojos con sequedad conjuntival y corneal, y de la piel y mucosas. En el caso de la vitamina E, los síntomas de deficiencia incluyen el deterioro de la respuesta inmunitaria, neuropatía periférica, ataxia, miopatía y retinopatía. Algunas personas con abetalipoproteinemia, un trastorno hereditario raro que ocasiona malabsorción de la grasa en la dieta, requieren dosis elevadas de suplemento de vitamina E (aproximadamente 5-10 g/día). La deficiencia de vitamina E con ataxia es otra enfermedad hereditaria en la que existe defecto o ausencia de la proteína de transferencia de alfa-tocoferol del hígado, y las personas desarrollan daño nervioso y pierden la capacidad de coordinar los movimientos, a menos que tomen grandes dosis de suplementos de vitamina E. Otros sujetos con enfermedad de Crohn, fibrosis quística u otras patologías que causan malabsorción de la grasa pueden beneficiarse de la suplementación de vitamina E.

### ¿Existen efectos secundarios, contraindicaciones o interacciones?

La administración de una sobredosis de vitamina A puede producir síntomas de hipervitaminosis: dispepsia, alteraciones en piel y pelo, sequedad de mucosas, alteraciones hepáticas, alteraciones psíquicas, cefalea. Normalmente, la hipervitaminosis A es reversible y los síntomas mejoran a los pocos días de la interrupción del tratamiento. Las mujeres que pueden estar embarazadas no deben ingerir dosis elevadas de suplementos de vitamina A. La coadministración de orlistat con vitamina A puede reducir la absorción vitamínica, lo que en algunas personas puede provocar una baja concentración sanguínea.

La vitamina E en dosis excesivas ocasionalmente causa trastornos digestivos y de la coagulación. Los síntomas también suelen ceder tras la interrupción del tratamiento. La vitamina E tiene efecto antiagregante y antagoniza los factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

Así pues, tomar dosis que exceden los 400 UI/día con medicamentos anticoagulantes como la warfarina o acenocumarol

puede aumentar el riesgo de sangrado, especialmente en conjunción con una ingesta baja de vitamina K.

### Bibliografía

1. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin A and cell differentiation (ID 14), function of the immune system (ID 14), maintenance of skin and mucous membranes (ID 15, 17), maintenance of vision (ID 16), maintenance of bone (ID 13, 17), maintenance of teeth (ID 13, 17), maintenance of hair (ID 17), maintenance of nails (ID 17), metabolism of iron (ID 206), and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 209) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1221 [25 pp.]. URL disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1221>.
2. Coates PM, Betz JM, Blackman MR, (Eds.). Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010.
3. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

4. Office of Dietary Supplements (ODS) of the National Institutes of Health (NIH). Vitamin A. Fact Sheet for Health Professionals. URL disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>.
5. Office of Dietary Supplements (ODS) of the National Institutes of Health (NIH). Vitamin E. Fact Sheet for Health Professionals. URL disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>.
6. Meganathan P, Fu JY. Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
7. World Health Organization. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: World Health Organization; 2009. 13.
8. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d5094.
9. Sommer A. Vitamin A deficiency and clinical disease: An historical overview. *J Nutr*. 2008;138:1835-9.
10. Qi YJ, Niu QL, Zhu XL, Zhao XZ, Yang WW, Wang XJ. Relationship between deficiencies in vitamin A and E and occurrence of infectious diseases among children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(23):5009-12.
11. Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, Cruciani G, Lorkowski S, Özer NK. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med* 2017;102:16-36.
12. Zhang Y, Jiang W, Xie Z, Wu W, Zhang D. Vitamin E and risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18(15):2804-14.
13. Wang A, Han J, Jiang Y, Zhang D. Association of vitamin A and  $\beta$ -carotene with risk for age-related cataract: a meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30(10):1113-21.
14. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
15. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Long-term effects of vitamins C and E,  $\beta$ -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1604-11.
16. Vance TM, Su J, Fontham ET, Koo SI, Chun OK. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. *Nutr. Cancer*. 2013;65(6):793-801.
17. O'Neil C, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006751.pub2.
18. Dietrich M, Traber MG, Jacques PF, Cross CE, Hu Y, Block G. Does  $\alpha$ -tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? A review. *Am J Coll Nutr* 2006;25:292-9.
19. Espeland MA. Preventing cognitive decline in usual aging. *Arch Intern Med* 2006;166:2433-4.
20. Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg A, Semba R, Schneyer C, et al. Multivitamin/Mineral Supplements and Prevention of Chronic Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 139. (Prepared by The Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018). AHRQ Publication No. 06-E012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2008.